

PATHOLOGIE UND KLINIK

IN EINZELDARSTELLUNGEN

HERAUSGEGEBEN VON

R HEGGLIN
ZÜRICH

F LEUTHARDT
ZÜRICH

R SCHOEN
GÖTTINGEN

H SCHWIEGK
MÜNCHEN

H U ZOLLINGER
ST. GALLEN

BAND VIII

KLINIK DER SUBAKUTEN
BAKTERIELLEN ENDOCARDITIS
(ENDOCARDITIS LENTA)

VON

F. SCHAUB



SPRINGER-VERLAG
BERLIN • GÖTTINGEN • HEIDELBERG
1960

KLINIK DER SUBAKUTEN
BAKTERIELLEN ENDOCARDITIS
(ENDOCARDITIS LENTA)

VON

DR. FRANK SCHAUB

OBERARZT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK ZÜRICH

MIT 8 ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1960

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten
Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es auch nicht gestattet, dieses
Buch oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie)
zu vervielfältigen

© by Springer-Verlag OHG / Berlin Göttingen Heidelberg 1960

Printed in Germany

Die Wiedergabe von Geographischen Namen, Handelsnamen Warenbezeichnungen usw. in
diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme
daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung
als frei zu betrachten waren und daher von jedermann benutzt werden dürfen

Vorwort

In eindrucklicher Weise sind wir der subakuten bakteriellen Endocarditis erstmals begegnet, als sie — noch vor den Antibiotica — einen unvergeßlichen Jugendfreund dahinraffte. In der Klinik faszinierte sie uns durch ihre komplexe Pathogenese und Symptomatologie, später in besonderem Maße durch ihre therapeutischen und prognostischen Aspekte. In der Tat vereint die Krankheit Probleme sehr verschiedener Kapitel der inneren Medizin wie der Kardiologie, der Infektionskrankheiten, der Antibiotica. Sie hat denn auch — obschon seit Jahrzehnten wohl bekannt — in der modernen Klinik Aktualität und ungeschmälertes Interesse zu wahren vermocht.

Krankheitsbegriff und -inhalt haben sich aber seit den klassischen Beschreibungen tiefgreifend gewandelt. Das klassische Erscheinungsbild kann nicht nur — im Sinne SCHOTTMÜLLERS — durch den *Streptococcus viridans* („Endocarditis lenta“), sondern auch durch ein ganzes Spektrum sehr verschiedener Keime („subakute bakterielle Endocarditis“) realisiert werden. Die Krankheit gilt deshalb heute nicht mehr als ätiologische, sondern als klinische Einheit. Krankheitsbild und -ablauf haben sich unter dem Einfluß der Antibiotica nachhaltig geändert. Die Darstellung dieser Pathomorphose, d. h. der Klinik der subakuten bakteriellen Endocarditis, wie sie heute dem Arzte in der Ära der Antibiotica begegnet, war das Hauptanliegen des Autors. Seine besondere Aufmerksamkeit galt ferner ihrer Behandlung und Prognose, welche — wie kaum ein anderes Beispiel — die auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten durch die modernen Chemotherapeutica erzielten Fortschritte dokumentieren.

Die vorliegende Monographie wäre ohne die großzügige Unterstützung meines verehrten Chefs, Prof. P. H. ROSSIER, weder denkbar noch möglich gewesen. Ihm haben wir an erster Stelle für die stete Förderung unserer Arbeit und Interessen aufrichtig zu danken. Zu großem Danke bin ich ferner Prof. E. UHLINGER für seine wertvollen Ratschläge und vielseitigen Anregungen verpflichtet. Er hat auch mit großer Hilfsbereitschaft die pathologisch-anatomischen Abbildungen zusammengestellt.

Es war von Anfang an unser Bestreben, ein möglichst großes und über möglichst lange Zeit verfolgtes Krankengut zu verarbeiten. Neben den Krankengeschichten der Medizinischen Universitätsklinik Zürich (Direktor Prof. P. H. ROSSIER, früherer Direktor Prof. W. LÖFFLER)

der Medizinischen Universitäts-poliklinik Zürich (damaliger Direktor: Prof P H ROSSIER) und den Sektionsprotokollen des Pathologischen Institutes der Universität Zürich (Direktor Prof E UEHLINGFR) standen uns auch die Akten folgender Spitäler und Pathologie-Institute zur Verfügung: Medizinische Abteilung Kantonsspital Aarau (Chefarzt Dr H FREY), Medizinische Abteilung Kantonsspital St Gallen (damaliger Chefarzt Prof R HEGGLIN), Medizinische Abteilung Krankenhaus Neumünster Zollikerberg-Zürich (Chefarzt Prof F KOLLYR), Medizinische Abteilung Kreisspital Männedorf-Zürich (Chefarzt Professor C MAIER), Medizinische Abteilung Kantonsspital Chur (Chefarzt PD Dr N MARKOFF), Medizinische Abteilung Burgerspital Solothurn (Chefarzt PD Dr S MOESCHLIN), Medizinische Abteilung Kantonsspital Luzern (Chefarzt Dr R PULVER), Medizinische Abteilung Kantonsspital Schaffhausen (Chefarzt Dr H SCHMID), Medizinische Abteilung Stadtspital Waid Zurich (Chefarzt Prof O SREINEN), Pathologie-Institut Kantonsspital Luzern (Chefarzt PD Dr M AUDEFERNAN), Pathologie-Institut Kantonsspital Aarau (Chefarzt Dr H VETTER), Pathologie-Institut Kantonsspital St Gallen (Chefarzt Prof H ZOLLINGER). Wir möchten den Chefarzten dieser Spitäler und Institute sowie vielen Ärzten in der Praxis, welche uns ihre Beobachtungen in so kollegialer Weise überlassen haben, unseren verbindlichsten Dank aussprechen. Schließlich schulden wir unseren Mitarbeiterinnen Fräulein HENRI THORRN und Fräulein LUTTGARD WOLFF für unablässige Hilfe und aufopfernden Einsatz besonderen Dank.

Es ist uns eine angenehme Dankespflicht an dieser Stelle auch das großzügige Entgegenkommen der Herausgeber und all die Sorgfalt, welche der Springer-Verlag bei der Ausstattung des Buches aufgewendet hat, dankend hervorzuheben.

Zürich, im Dezember 1959

F SCHAUB

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung	1
B Historisches	2
C Definition, Klassifikation und Nomenklatur	3
D Häufigkeit und Vorkommen	6
E Ätiologie	8
I Erreger der subakuten bakteriellen Endocarditis	8
II Erregernachweis	14
III Resistenzprobleme	20
IV Abakteriämische Formen der Endocarditis lenta	23
F Pathogenese	27
I Herkunft der Erreger	27
a) Die endogene Keimreservoir	28
b) Bedingungen des Keimeintrittes in die Blutbahn	29
c) Klinische Beobachtungen über die Herkunft der Erreger	31
II Prädisponierende Faktoren	35
1 Erworbene Kardiopathien, insbesondere Klappenfehler	35
2 Kongenitale Herzfehler	38
3 Arteriovenöse Aneurysmen	39
4 Herzoperation	40
5 Lues	40
6 Stress	41
7 Schwangerschaft und Puerperium	41
8 Alter und Geschlecht	42
9 Vorerkrankungen und Operationen	43
10 Verschiedenes	43
III Mechanismus der Klappeninfektion	43
a) Experimentelle Befunde	44
b) Pathologische und klinische Beobachtungen	47
G Pathologische Anatomie	52
I Herz	52
a) Veränderungen der Klappen	52
1 Makroskopische Befunde	52
2 Mikroskopische Befunde	57
b) Veränderungen des Myocards	60
1 Aschoffsche Knötchen	60
2 Frische unspezifische Myocarditis	60
3 Infarkte	61
4 Blutungen	62
c) Veränderungen des Pericards	62

	Seite
II Gefäße	62
a) Embolien	62
b) Mykotische Aneurysmen	63
c) Arteritis	64
III Nieren	65
a) Herdnephritis	65
b) Diffuse Glomerulonephritis	66
c) Niereninfarkt	66
IV. Andere Befunde	66
H Klinik	67
I Anamnese, Krankheitsbeginn	67
II Das klinische Bild	69
a) Allgemeinsymptome	69
b) Herz und Kreislauf	70
c) Embolische und vasculäre Manifestationen	76
d) Milz, Leber, Gastrointestinaltrakt	79
e) Haut- und Schleimhautmanifestationen	80
f) Nieren- und Urogenitalsystem	82
g) Zentralnervensystem	84
h) Augen	85
i) Skelet und Gelenke	86
k) Respirationstrakt	86
l) Verschiedenes	86
III Laborbefunde	87
a) Blutkulturen	87
b) Serumweißveränderungen (Dysproteinämie)	87
c) Blutbild	90
d) Endothelzellen im Blut	91
e) Häorrhagische Diathese	92
IV Besondere Verlauf-formen	93
a) Enterokokken-Endocarditis	93
b) Staphylokokken-Endocarditis	94
c) Brucellen-Endocarditis	95
d) Endocarditis des rechten Herzens	95
e) Subakute bakterielle Endocarditis bei kongenitalen Viten	96
f) Subakute bakterielle Endocarditis im höheren Alter	96
g) Abakteriämische Verlaufsform	97
h) Fälle mit „rheumatischem Einschlag“	98
i) Fälle mit starker reticulärer Reaktion	99
V. Rezidive	100
VI Diagnose und Differentialdiagnose	101

	Seite
J Behandlung	104
I Behandlungsprinzipien	105
II Theoretische Voraussetzungen der antibiotischen Therapie	106
III Resistenzbestimmungen	107
IV Eigene Behandlungsergebnisse	109
V Allgemeine Richtlinien zur Wahl und Dosierung der einzelnen Antibiotica	117
VI Klinische Reaktion auf die Antibiotica	122
VII. Behandlungsprogramm für die häufigeren Typen der subakuten bakteriellen Endocarditis	123
1 Streptokokken-Endocarditis	123
2 Staphylokokken-Endocarditis	124
3 Andere Erreger	125
4. Abakteriämische Verlaufsförmungen	126
VIII Prophylaxe	126
IX Chirurgische Behandlung	127
X Glucocorticoide	128
XI Allgemeine und symptomatische Therapie	129
K Prognose	131
I Allgemeine Prognose	132
II Todesursachen	133
III Verlauf bei den geheilten Patienten	134
IV. Prognostische Beurteilung	135
V Zustand der geheilten Patienten	144
L. Schlußbetrachtungen	146
Literatur	152
Namenverzeichnis	181
Sachverzeichnis	199

A. Einleitung

Die Endocarditis lenta oder die subakute bakterielle Endocarditis ist seit den klassischen Arbeiten von OSLER (403, 409), SCHOTTMÜLLER (486, 487), LIBMAN (328—330), DEBRÉ (113a), BLUMER (52), STAHL (526, 527), HORDER (247) und THAYER (539), welche die Grundzüge dieser komplexen Krankheit schon vor Jahrzehnten weitgehend erkannt und beschrieben haben, ein klinisch wohlbekanntes und gut abgegrenztes Krankheitsbild. Die Pathogenese der Krankheit dagegen ist in mancher Beziehung auch heute noch nicht voll geklärt, und die Vorstellungen über ihre Entstehung und Entwicklung haben sich nicht nur im Spiegel medizinischer Zeitströmungen fließend geändert, sondern sind auch durch experimentelle, morphologische, klinische Forschungen usw. wiederholt nachhaltig beeinflusst worden. Es genügt, Begriffe wie Reaktionslage, Allergie, Herdinfection zu nennen oder auf die Problematik der Streptokokkenpathologie, des Rheumatismus usw. hinzuweisen, um diesen Sachverhalt anzudeuten. Die subakute bakterielle Endocarditis hat aber vor allem durch die Möglichkeiten der antibiotischen Therapie, welche diese früher praktisch stets letale Krankheit schlagartig in eine heilbare Erkrankung verwandelte, gewaltig an Aktualität gewonnen. Dadurch wurden — wie bei vielen anderen Infektionskrankheiten — das klinische Bild modifiziert und neue Akzente in bezug auf Symptomatologie, Diagnose, Prognose usw. gesetzt. So sind auch hier wie in anderen Sparten der Medizin durch die Lösung alter Probleme ebenso viele neue aufgeworfen worden. Als Beispiel seien erwähnt: Dringlichkeit der Frühdiagnose und Frühbehandlung, Sicherung der Diagnose in atypischen oder unbehandelten Fällen, Resistenzentwicklung gewisser Erregung, Diskrepanz zwischen bakteriologischer Sanierung und klinischer Wiederherstellung, ferner die Tatsache, daß in den letzten Jahren trotz größerer Erfahrung und zahlreichen neuen Antibiotica die immer noch beträchtliche Mortalität kaum weiter gesenkt werden konnte usw. Ferner hat das Syndrom der „geheilten Endocarditis lenta“, gekennzeichnet durch Klappenfehler, Herzinsuffizienz, embolische Residuen, renale Komplikationen usw., der Klinik neue Probleme gestellt.

Unsere Arbeit soll versuchen, den heutigen Stand des Problems auf Grund vorwiegend der neueren, seit dem zweiten Weltkrieg erschienenen Literatur und vor allem einer möglichst vollständigen und vielseitigen

Bearbeitung von 172 eigenen, bei Heilung auch nachuntersuchten Fällen der Jahre 1947—1957 darzustellen. Das Hauptgewicht liegt dabei — entsprechend unseren Unterlagen — auf klinischen, therapeutischen und prognostischen Gesichtspunkten und auf der Darstellung des Krankheitsbildes, wie es dem Kliniker heute in der Ära der Antibiotika begegnet.

B. Historisches

Während der Begriff „Endocarditis“ erstmals von BOVILLAUD 1841 in seinem „Traité des Maladies du Cœur“ für die an den Herzklappen gefundenen Vegetationen geprägt worden ist, unterschied OMEROB bereits 1851 zwischen ulceröser und verruköser Endocarditis, und erkannte KIRKES 1852 klar den Zusammenhang zwischen Infarzierungen der Milz, der Nieren, des Gehirns und der Haut und den ulcerösen Herzklappenveränderungen. VIRCHOW postulierte schon 1856 eine Relation zwischen einem puerperal infizierten Uterus und ulcerösen Herzklappen. Weitere Marksteine sind die 1869 von WINGE und 1872 von HEIDEN in Klappenvegetationen beschriebenen Mikroorganismen, die 1878 von KLEBS vollzogene Differenzierung zwischen autopsisch positivem bzw. negativem Kulturennachweis bei ulceröser bzw. verruköser Endocarditis und die von JACCOUD 1885 vorgeschlagenen intravitalen Blutkulturen für die Diagnose der „Endocarditis infectiosa“. 1885 erfolgte dann die erste umfassende Darstellung der Klinik und Pathologie der Endocarditis lenta durch OSLER (408) [nach PERRY (423), GRIMMER (101), MORGAN und BLAND (391)].

Nachdem 1886, 1887 und 1901 FRÄNKEL und SÄNGER (106), WYSSOKOWITSCH (582) und LENHARTZ (319) verschiedene Erreger (Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Gonokokken) als Ursache der bakteriellen Endocarditis nachgewiesen hatten, veröffentlichte SCHOTTMÜLLER (456) 1903 die Entdeckung des *Streptococcus viridans sensu minor* und prägte in einer 1910 erschienenen Publikation (187) die Bezeichnung „Endocarditis lenta“ für die chronisch bis subakut verlaufende, nach seiner Ansicht stets mit einer *Streptococcus viridans*-Infektion identischen Endocarditis. In den nächsten Jahren folgte dann in Deutschland, Amerika, England usw. eine Reihe grundlegender Arbeiten (43, 52, 113a, 247, 324—330, 526, 527, 539 u. a.). LIDMAN (328, 329) wies bereits 1912 auf Fälle mit negativen Blutkulturen hin und führte die im englischen Sprachgebrauch bis heute beibehaltene Benennung „*subacute bacterial endocarditis*“ ein. Schließlich beschrieb 1910 LÖNNELIN (353) die sog. embolische Herdnephritis, die 1912 von BAUER (19) eingehend dargestellt wurde. In der Folge hat die Krankheit bis heute in der ganzen Weltliteratur eine ausgedehnte, kaum mehr übersehbare Bearbeitung erfahren.

C. Definition, Klassifikation und Nomenklatur

Mit Endocarditis im allgemeinen identifizieren wir eine entzündliche Affektion der Klappen und in bestimmten Fällen auch des parietalen Endocards. Die Endocarditis kann primär eine normale oder sekundär eine bereits geschädigte Klappe befallen.

Mit Endocarditis lenta im speziellen identifizieren wir eine subakut bis chronisch verlaufende Endocarditis, bei der in der Regel zu Lebzeiten im Blut oder autopsisch an den endocarditischen Klappenauflagerungen Bakterien nachgewiesen werden können. In einem gewissen Prozentsatz der Fälle mißlingt dieser Bakteriennachweis, obschon die klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde der Krankheit voll ausgebildet sind. Es besteht kein Zweifel, daß Erreger in irgendeiner Phase des Krankheitsablaufes auch bei diesen Fällen im Blut und in den endocardialen Excrescenzen vorhanden sind bzw. gewesen sind, aber nicht im Zeitpunkte der Untersuchung oder nicht in allen Schnitten der valvulären Vegetationen.

Die Erkrankung ist als bakterielle Endocarditis und septische Allgemeinerkrankung („Sepsis lenta“) aber nur unvollständig definiert. Charakteristisch ist eine besondere Reaktionslage des befallenen Makroorganismus gegenüber Erregern bestimmter Virulenz (v. ALBERTINI). Gerade wegen dieser besonderen Reaktionslage verhalten sich Klinik und Pathogenese trotz verschiedenster Ätiologie relativ einheitlich. Die am Endocard oder im Blut nachweisbaren Erreger invadieren den Körper durch eine Eintrittspforte, die lange nicht immer lokalisiert werden kann. Aber selbst wenn Eintrittspforte oder Krankheitsherd bekannt (z. B. Viridans-Lenta nach Extraktion eines beherdeten Zahnes) sind, bleiben sie klinisch im Hintergrund. Als Sepsisherd wirkt vielmehr das Endocard, aus dem immer wieder Bakterien ins Blut gestreut werden. Am häufigsten ist das Endocard der Klappen selbst befallen (Valvulitis), aber auch das murale Endocard (Endocarditis parietalis), das Endocard abnormer Strömungsbahnen (Endocarditis der Septumdefekte), die Aorta (Aortenisthmusstenose), der offene Ductus Botalli (bakterielle Endarteritis des Ductus Botalli apertus), ein erworbenes und angeborenes arteriovenöses Aneurysma usw. können diese Rolle übernehmen. Stets handelt es sich bei diesen Prädispositionsstellen um ein hämodynamisch besonders belastetes Gefäßgebiet, welches schlecht oder überhaupt nicht vascularisiert ist und für celluläre und humorale Keimabwehr ungünstige Voraussetzungen bietet.

Diese Tatsachen sind für die Behandlung zu berücksichtigen. Jede therapeutische Maßnahme ist nur erfolgreich, wenn sie den endocardialen Sepsisherd definitiv ausschaltet. Deshalb müssen die zur

Behandlung verwendeten Antibiotica besonders hohe Anforderungen bezüglich Wirkungsintensität (Bactericide), Dosierung, therapeutischer Breite, Diffusionsvermögen usw. erfüllen. Die Beseitigung der Eintrittspforte ist — solange der bakterielle Herd am Endocard aktiv bleibt — keine kausale Behandlung, sondern höchstens eine unterstützende oder eine im Hinblick auf Re- und Nachinfektion prophylaktische Maßnahme.

Im allgemeinen entwickelt sich die Krankheit nicht an einem intakten Klappenendocard, worauf schon OSLER (408) hingewiesen hat. Sie ist in der Regel eine örtlich und zeitlich sekundäre Klappenentzündung. Die bakterielle Besiedlung erfolgt auf eine noch aktive oder vernarbte Endocarditis. Daß es aber auch eine sog. *primäre Endocarditis lenta* gibt, ist heute nicht mehr bestritten. Immer wieder kommen Fälle zur Beobachtung, bei denen keine Anhaltspunkte für eine vorausgegangene Endocarditis oder andere Klappenanomalie gefunden werden können, und bei denen auch der Pathologe keine Zeichen einer früher durchgemachten Endocarditis rheumatica usw. feststellen kann.

Die Erreger der Endocarditis lenta sind in der ganz überwiegenden Mehrzahl anhämo lytische Streptokokken, besonders der Viridans-Gruppe. Hat SCHOTTMÜLLER die Endocarditis lenta noch obligat und exklusiv einer Viridans-Streptokokkeninfektion gleichgesetzt, wird heute allgemein anerkannt, daß auch eine ganze Reihe anderer Erreger (Kokken, Bakterien, Brucellen, Pilze usw.) Ursache einer „*subakuten bakteriellen Endocarditis*“ sein kann, wenn sie auch zahlenmäßig eine untergeordnete Rolle spielen. Die Krankheit ist deshalb heute nicht mehr als bakteriologische, sondern als klinische Entität aufzufassen (Charakteristisch für Erreger, welche das typische Bild der Lenta-Endocarditis verursachen, insbesondere für die Streptokokken, ist aber, daß einerseits der Wirt-organismus im Laufe seiner stammesgeschichtlichen und individuellen Entwicklung durch latente oder manifeste Auseinandersetzungen offenbar eine gewisse Anpassung an diese Erreger vollzogen hat, und daß andererseits diese Keime meist als mehr oder minder harmlose und apathogene Bewohner bestimmter Körperteile gefunden werden können (59, 191). Der Mensch reagiert nicht mehr primär, sondern bereits allergisch oder tolerant (243), und seine ganz bestimmte Reaktionslage prägt den prototypen torpiden Krankheitsverlauf.

Die heute übliche Nomenklatur basiert im deutschen Sprachgebiet auf dem von SCHOTTMÜLLER (487) geprägten Begriff der Endocarditis lenta und im anglo-amerikanischen Sprachgebiet auf der von LEMMA (328) vorgeschlagenen Bezeichnung „*subacute bacterial endocarditis*“.

Synonyme sind: chronische ulcerative Endocarditis, ulcero-polypöse Endocarditis, chronisch-maligne Endocarditis, chronisch-septische Endocarditis, chronisch-infektiöse Endocarditis, septische rheumatische Endocarditis, Sepsis lenta, endocardite maligne subaigue, endocardite maligne lente, Endocarditis ulcerosa sub-*acuta* usw.

Der Streit, welche Bezeichnung die richtige sei und dem Wesen der Krankheit am besten entspreche, erscheint insofern etwas akademisch, als sich die obenerwähnte Namengebung in den verschiedenen Sprachgebieten fest eingebürgert hat. Unseres Erachtens bezeichnen allerdings die Adjektive „subakut“ und „bakteriell“ treffend die wesentlichen Züge dieser besonderen Endocarditis-Form. Wie oben erwähnt, kann die Erkrankung heute nicht mehr einer Viridans-Infektion gleichgesetzt werden und hat ätiologisch und nosologisch seit SCHOTTMÜLLER eine Ausweitung erfahren. Unter dem Einfluß der Antibiotica ist zudem der „Lenta“-Charakter mit dem früher monate- bis jahrelangen Verlauf verlorengegangen, und „subakut“ ist der heute meist auf einige Wochen beschränkten Krankheitsdauer angemessener. Zudem ist im Einzelfalle an Stelle von „bakteriell“ der Name der isolierten Keime zu setzen (z. B. subakute Enterokokken-Endocarditis, subakute Brucellen-Endocarditis usw.), womit auch noch die Ätiologie in die möglichst vollständige Krankheitsbezeichnung mit einbezogen werden kann. Andererseits darf der Ausdruck „Endocarditis lenta“ wegen der Verdienste SCHOTTMÜLLERS, seiner sprachlichen Pragnanz und seiner starken Verwurzelung im Denken der Mediziner und in der Bibliographie nicht leichter Hand aufgegeben werden. Auch ist zu bedenken, daß etwa 10—30% der Fälle abakteriämisch verlaufen und hierfür die Bezeichnung „subakute bakterielle Endocarditis“ zu Widersprüchen führt. Es scheint uns deshalb richtig, „Endocarditis lenta“ für typische, durch Viridans-Streptokokken bedingte Krankheitsbilder im ursprünglichen Sinne SCHOTTMÜLLERS und „subakute bakterielle Endocarditis“ als Oberbegriff für die ganze Gruppe der bakteriell verursachten, nicht ulcerös-akut verlaufenden Endocarditiden verschiedener Ätiologie zu verwenden. Zweifellos wird aber in Zukunft die Bezeichnung „subakute bakterielle Endocarditis“ immer häufiger gebraucht werden.

Allgemein wird heute die chronisch-fibröse Endocarditis vom Kliniker und Pathologen von der subakuten bakteriellen Endocarditis scharf abgetrennt. Dagegen sind in manchen, besonders amerikanischen Publikationen die Grenzen zur akuten, bakteriellen Endocarditis nicht klar gezogen. Beispiele betreffen vor allem die durch Staphylokokken ver-

primären Organkrankheit (z. B. Staphylokokken-Empyem) mit konsekutiver Allgemeininfektion dominiert wird und der kardiale Sitz der

Erkrankung völlig zurücktritt. Die geforderte, scharfe Grenzziehung wird nicht in Frage gestellt durch die Tatsache, daß die gleichen Erreger sowohl eine subakute wie eine akute bakterielle Endocarditis verursachen können je nach Abwehrreaktion des Makroorganismus und Virulenz des Mikroorganismus. Entscheidend sind die kurze Dauer der Krankheit, die Akutität der klinischen Symptome und der ulceröse Typ der Klappenlasion.

D. Häufigkeit und Vorkommen

Genauere Zahlen über die Bedeutung der subakuten bakteriellen Endocarditis für Morbidität und Mortalität der Gesamtbevölkerung stehen u. W. nicht zur Verfügung, die Auswertung des Krankengutes einer Klinik oder eines Pathologie-Institutes kommt bekanntlich stets einer gewissen Selektion gleich.

Die Häufigkeit variiert geographisch. Sie ist größer in Ländern, in denen auch die rheumatischen Herzkrankheiten häufiger vorkommen. Über ihr Auftreten in der Gesamtbevölkerung orientiert am zuverlässigsten eine Untersuchung von WITTE (567). Die subakute bakterielle Endocarditis betrug im Rahmen aller Herzkrankheiten (kongenital, rheumatisch, arteriosklerotisch, coronar, Hypertomie, Lucas, thyreogen, Cor pulmonale) in dem aus Spitälern, Polikliniken und Privatpraxen gesammelten Material von 3000 Herzkranken im Jahre 1925 1,0% und im Jahre 1950 1,2%.

Einen Anhaltspunkt über diese zahlenmäßige Bedeutung im allgemeinen Krankengut einer großen internen Klinik liefert Tabelle 1,

Tabelle 1 Häufigkeit der subakuten bakteriellen Endocarditis im Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik Zürich
(im Vergleich zur Endocarditis rheumatica acuta)

	Patienten total	Fälle von subakuter bakterieller Endocarditis	Fälle von akuter Endocarditis rheumatica
1942	3347	8 (0,24%)	3 (0,09%)
1946	3280	8 (0,24%)	12 (0,36%)
1950	2779	6 (0,22%)	4 (0,14%)
1954	2410	10 (0,42%)	0 (0,00%)
1957	2145	3 (0,09%)	1 (0,05%)

welche den Züricher Verhältnissen entspricht in den willkürlich herausgegriffenen Jahren 1942, 1946, 1950, 1954 und 1957. Es ist daraus ein gewisser Rückgang in den letzten Jahren ersichtlich, der allerdings 1954 — wahrscheinlich zufällig — fehlt, 1957 machten aber diese Fälle nur noch knapp 1‰ aus.

Bekanntlich ist die Endocarditis lenta schon nach dem 1. Weltkrieg vermehrt aufgetreten. Nach dem 2. Weltkrieg hat sich diese Häufung in allen vom Krieg direkt betroffenen Ländern wie Deutschland, Frankreich, England, Österreich, Jugoslawien usw. abermals und womöglich in noch ausgeprägterem Maße bestätigt (14, 18, 37, 56, 57, 127, 137, 157, 175, 191, 236, 237, 291, 382, 387, 485, 515, 516, 555 u. a.). In der Züricher Klinik hat sie in den Kriegs- und Nachkriegsjahren nicht sicher zugenommen. Der Rückgang in der letzten Dekade entspricht deshalb nicht dem Abflauen einer kriegsbedingten Morbiditätssteigerung, sondern einer *echten Abnahme*. Auch andere Autoren machten die gleiche Beobachtung (162, 172, 394).

Diese ruckläufige Entwicklung erklärt sich einmal durch den Rückgang der rheumatischen Herzleiden (s. auch Tabelle 1) und der bakteriellen Infektionskrankheiten, dann sicher auch durch die ausgedehnte Verwendung der Antibiotica, welche — in der oft sehr uncharakteristischen Initialphase der Krankheit gegeben — zur Heilung einer sonst inoperablen Endocarditis führen können (ohne daß die Diagnose überhaupt gestellt worden wäre!). Daß solche Fälle tatsächlich vorkommen, geht aus eigenen Beobachtungen und aus der Literatur hervor (64, 66, 109, 149, 231, 410 u. a.), denn klinisch und autopsisch werden heute Klappeninsuffizienzen, besonders an der Mitrals, gefunden, welche nicht anders als durch eine abgeheilte destruktive, bakterielle Endocarditis zu erklären sind. Oft ist die Anamnese in diesen Fällen stumm oder weist nur auf uncharakteristische, aber antibiotisch behandelte Fieberzustände hin. Tatsächlich ist in Einzelfällen (S. 114) schon mit kleinen Dosen Penicillin Heilung möglich.

Interessant erscheint uns die Tatsache, daß heute die subakute bakterielle Endocarditis in der Züricher Klinik wie auch andernorts häufiger beobachtet wird als die akute rheumatische Endocarditis, die eine klinische Rarität geworden ist (Tabelle 1). Diese Feststellung unterstreicht zusammen mit anderen Faktoren (lange Krankheitsdauer, therapeutische Möglichkeit, Prognose usw.) die Wichtigkeit der subakuten bakteriellen Endocarditis für den klinisch tätigen Arzt als häufigste Form der Herzklappenentzündung.

Die Abnahme der subakuten bakteriellen Endocarditis bestätigt sich — wiederum mit Ausnahme des Jahres 1954 — übrigens auch im Sektionsgut des pathologischen Institutes der Universität Zürich (Direktor Prof. E. URMINAR), welches ein über das Kantonsspital Zürich hinausreichendes Einzugsgebiet erfaßt (Tabelle 2). Die Zahlen stimmen überein mit denjenigen der Literatur, indem in größeren Autopsiestatistiken das Vorkommen der Endocarditis ulceropolyposa ebenfalls

Tabelle 2. Häufigkeit der Endocarditis ulceropolyposa bei Erwachsenen im Sektionsgut des Pathologischen Institutes der Universität Zürich

	Sektionen total	Endocarditis lenta
1942	1268	14 (1,1%)
1946	1402	9 (0,64%)
1950	1363	9 (0,66%)
1954	1653	15 (0,91%)
1957	1802	8 (0,44%)

mit 0,5—2% angegeben wird [TRAUT (545) 13661 Autopsien, davon 2,2% Endocarditiden und 1,7% bakterielle Endocarditiden; FINLAND (162) 1,5% bakterielle Endocarditiden vor 1943, 0,5% in den letzten Jahren]

Interessant, wenn heute auch kaum mehr ganz zutreffend, sind die Literaturangaben über die Häufigkeit der subakuten bakteriellen Endocarditis bei erworbenen und angeborenen Vitien. Nach LEBMAN und FRIEDBERG (332) und nach ENSTRÖM (148a) ist diese die Todesursache in etwa 10—20% der rheumatischen Herzleiden. Nach anderen Autoren (129, 191, 316, 334) sollen daran etwa 30% aller Patienten mit kongenitalen Herzfehlern, welche das Kindesalter überleben, zugrunde gehen (3, 129, 191). Nach ABBOTT (1, 3) war die Endocarditis die terminale Komplikation in 7,7% der angeborenen Herzfehler überhaupt, nach GELFMAN und LEVINE (183) in 6,6% aller kongenitalen Vitien und in 16,6% bei Trägern von kongenitalen Vitien im Alter von über 2 Jahren. Aber auch in neueren Statistiken ist die subakute bakterielle Endocarditis bei kongenitalen Vitien häufiger als vermutet, z. B. nach GROSS (207) 22% bei der nichtoperierten Isthmusstenose, nach CLATWORTHY und McDONALD (87) 5% bei offenem Ductus Botalli, nach WHITE u. Mitarb. (568) 6,6% der nach BLALOCK-TAUSSIG operierten Kinder mit Fallot'scher Tetralogie. Nach WOOD (577) war die bakterielle Endocarditis in 5% von 127 Fällen mit Eisenmenger-Syndrom, die über eine Periode von 11 Jahren kontrolliert worden sind, die direkte Todesursache.

E. Ätiologie

I. Erreger der subakuten bakteriellen Endocarditis

Die Krankheit kann durch ein ganzes Spektrum sehr unterschiedlicher Erreger verursacht werden. Es ist sogar die Ansicht geäußert worden, daß dazu praktisch jede Bakterien-Species in der Lage sei. Theoretisch kann diese Ansicht nicht abgelehnt werden. Praktisch muß aber die Züchtung eines nach allgemeiner Erfahrung seltenen Keimes aus dem Blute eines Patienten mit klinisch sicherer Endocarditis mit Skepsis aufgenommen werden. Viele der entsprechenden kasuistischen Veröffentlichungen basieren nur auf einem einzigen Erregernachweis aus dem Blut; für eine sichere ätiologische Abklärung sollte der entsprechende Keim aber wiederholt (eventuell auch direkt aus der Herzklappe selbst) gezüchtet werden. Kontaminationen (besonders bei Erregernachweis aus autopsischem Material), agonale Bakteriämien, Züchtung von sonst als Saprophyten bekannten Keimen sind auszuschließen. Einen sicheren Entscheid würde in solchen Fällen eine immunbiologische Reaktion des Patientenserums mit dem betreffenden Stamm liefern, was bis heute aber nicht oder nur ausnahmsweise möglich ist.

In Tabelle 3 sind als Übersicht unsere positiven Keimnachweise dargestellt. Von den 172 Kranken zeigten 124 (72%) positive, 45 (26%) negative Blutkulturen. Dreimal (2%) wurden wegen Fehldiagnosen (2 Fälle) und wegen Exitus unmittelbar nach Hospitalisation (1 Fall) keine Blutkulturen angefertigt. Mit 4 Doppelinfektionen ergeben sich bei 124 Patienten total 128 positive Erregernachweise im Blut.

Tabelle 3 Ergebnisse der 128 positiven Blutkulturen (inklusive 4 Doppelinfektionen) bei 124 Patienten

Erreger	Zahl
<i>Streptococcus viridans</i> (α -Hämolysen)	71 (57%)
<i>Streptococcus anhaemolyticus</i> , kein vergrünendes Wachstum	29 (23%)
	14 (11%)
	4
<i>Pneumokokken</i>	7 (5%)
<i>Proteus</i>	2
	1

Auch in unserem Krankengut stellen nach Tabelle 3 die *anhämolytischen Streptokokken mit und ohne vergrünendes Wachstum* (80%) und die *Enterokokken* (11%) den ganz überwiegenden Anteil der Erreger.

Wenn auch die exklusive Deutung als Viridans-Infektion im Sinne SCHOTTMÜLLERS überholt ist, so bleibt dennoch der ganze Fragenkomplex der subakuten bakteriellen Endocarditis auch heute noch in erster Linie ein Problem der Streptokokkenpathologie. Zahlenmäßig am wichtigsten sind die vergrünenden, α -hämolytischen Streptokokken, welche nur durch biochemische Verfahren weiter differenziert werden können. Für Einzelheiten verweisen wir auf BÖHMIG und KLEIN (50), SEELEMANN (492) und GRUMBACH und KIKUTH (209).

Durch die von LANCEFIELD (309, 310) eingeführte Präcipitationsmethode lassen sich die Streptokokken heute auf Grund einer spezifischen Substanz (von Natur ein Polysaccharid) in 15 serologisch genau unterscheidbare Gruppen A bis Q (mit Ausnahme von I und J) einteilen.

Die Gruppe A (*Streptococcus pyogenes humanus* Gruppe A) umfaßt die große Mehrzahl (etwa 95%) der menschenpathogenen hämolytischen Streptokokken. Sie sind sehr selten Ursache einer subakuten bakteriellen Endocarditis (1 der 4 Fälle mit hämolytischen Streptokokken unserer Tabelle 3, 511, 300); wegen ihrer hohen Pathogenität sind sie vielmehr Erreger akuter bakterieller Endocarditiden.

Die Streptokokken der Gruppe B kommen beim Menschen im Vergleich zur Gruppe A selten vor und erzeugen ebenfalls eher akute als

subakute Endocarditiden Streptokokken der Gruppe B sind bei subakuter bakterieller Endocarditis z. B. durch LOEWY u. Mitarb. (350) in 3% von 135 Fällen beobachtet worden (s. auch 112).

Besondere Bedeutung hat die Gruppe D, deren Vertreter, die Enterokokken, nicht so selten sind. Wir fanden diese in 14 der 124 Fälle mit positiven Blutkulturen, d. h. in 11%.

Im Schrifttum variiert ihre Häufigkeit stark. So erwähnt B. CHRISTIE (83) in einem Material von 269 Patienten die Enterokokken überhaupt nicht, während diese von FOLEY (165) in 51%, von SCHÖN und FRITZE (485) und GERMER (191) in 20–40%, von FRIEDBERG (172) und FINLAND in 15–20% nachgewiesen worden sind. Die Enterokokken zeigen α - oder γ -Hämolyse, es kommt aber auch β -Hämolyse vor. Sie lassen sich biochemisch (492) weiter unterscheiden in *Streptococcus faecalis* (häufigster Vertreter), *Streptococcus glycerinaceus*, *Streptococcus liquefaciens*, *Streptococcus zymogenes*, *Streptococcus durans*. Die Frage, ob die Enterokokken klinisch und pathologisch-anatomisch ein vom Viridans und anderen Streptokokkentypen unterscheidbares Bild verursacht, ist umstritten, gesichert ist aber ihre allgemein schlechtere Prognose und ihre besondere Resistenz gegenüber antibakteriellen Mitteln (s. S. 141 und 124).

Die Gruppen E bis Q haben keine praktische Bedeutung als Endocarditis-Erreger, wenn auch einzelne Fälle mit solchen Typen beschrieben worden sind, z. B. G-Streptokokken (200, 350, 458). Bei einem unserer 4 Fälle mit Hämolyti-

34 von FOLEY (165) untersuchten Fälle und in einem weiteren Fall von PENISTAN (422), Streptokokken der Gruppe N und O von SEELEMAN und OBIGER und KOHLER (300).

Die anaeroben Streptokokken, welche serologisch nicht einzuordnen sind, waren früher als Erreger der akuten Endocarditiden, z. B. bei Puerperalsepsis, wohl bekannt. Als Erreger der subakuten Endocarditis sind sie ohne Bedeutung.

Der häufigste Erreger ist — wie schon erwähnt — seit jeher der *Streptococcus viridans* (im angloamerikanischen Schrifttum: *Streptococcus mitis*).

Man faßt unter Viridans-Streptokokken jene Stämme zusammen, die serologisch kein gruppenspezifisches Polysaccharid (kein Lancefieldsches Antigen) nachweisen lassen, fast immer eine Vergrünung des Blutagars (α -Hämolyse) bewirken und γ -Hämolyse, d. h. fehlende oder kaum wahrnehmbare Hämolyse zeigen (59, 209, 492a–c). Da eine serologische Abgrenzung nicht möglich ist, müssen leider die Viridans-Streptokokken nur auf Grund ihres Wachstums und biochemischen Verhaltens definiert werden. Dabei ist aber das vergrünende Wachstum (α -Hämolyse), bei der sich um die Kolonien herum durch Abbau

des Hämoglobins ein grüner Hof bildet, durchaus nicht spezifisch, da auch andere, serologisch genau definierte Streptokokken (z. B. Enterokokken) vergrünend wachsen können. Kulturell erweist sich das Wachstum der Viridans-Streptokokken als zart und langsam, sie sind biochemisch wenig aktiv und relativ empfindlich gegen Hitze, pH-Veränderungen, Zusätze zum Kulturmedium (Galle, NaCl, Methylenblau usw.)

SHERMAN (503, 504) und andere Autoren haben die Viridans-Streptokokken biochemisch in 5 weitere Varietäten unterteilt: 1 *Streptococcus salivarius*, 2 *Streptococcus s. b. e.* („subacute bacterial endocarditis“), 3 *Streptococcus bovis*, 4 *Streptococcus equinus*, 5 *Streptococcus thermophilus*.

Am häufigsten sind der *Streptococcus salivarius* und der *Streptococcus s. b. e.* nachzuweisen, während die Typen 3—5 nur selten vorkommen (191, 401, 401a, 492a—c, 511). Eine andere Differenzierungsmethode (modifizierte Lancefield-Technik) ergab bei 66% von 207 aus dem Blut (Endocarditis lenta), aus der Mundhöhle und aus extrahierten Zähnen isolierten Viridans-Stämmen gar 14 Typen [SOLOWEY (514)].

Diese „biochemischen“ Typen der Viridans-Streptokokken haben in der klinischen Lenta-Literatur geringe Beachtung gefunden. Klinische Besonderheiten sind bis heute denn auch nicht bekannt. Von praktischem Interesse ist aber, daß bei wiederholten Zuchtungen des gleichen biochemischen Typus aus dem Blut mit Sicherheit angenommen werden darf, daß es sich tatsächlich um den kausalen Krankheitserreger handelt.

Typisch ist eine ausgesprochen geringe Virulenz. Dieses Charakteristikum, welches auch andere Erreger der subakuten bakteriellen Endocarditis als die Viridans-Streptokokken kennzeichnet, hängt wohl damit zusammen, daß es sich meistens um saprophytar lebende Mikroorganismen handelt, gegen die der Makroorganismus eine bestimmte Reaktionslage entwickelt hat. Ein anderes gemeinsames Merkmal der Lenta-Erreger ist ihre Variabilität bezüglich Morphologie oder biochemischer Qualitäten (209, 332, 484 u. a.). Beispiele hierfür sind Verlust des Hämolysevermögens mit Umwandlung von hämolytischen in Viridans-Stämme, „Diphtheriebakterien“, welche auch als besondere Streptokokkenphasen erwiesen usw.

Im Verhältnis zur großen Mehrzahl der Streptokokken sind andere Keime ausgesprochen selten. Auf größerem Material basierende Angaben sind darüber kaum erhältlich. Unter besonderen Bedingungen (lokal und allgemein immunologisch) sind aber verschiedenste Species als Erreger möglich. Wir verzichten absichtlich auf eine ausführliche bibliographische Wiedergabe [wir verweisen hierfür auf JONES (276) und BÖHMIG und KLEIN (59)] der uns Unendliche angewachsenen Kasuistik, sondern zitieren in Tabelle 4 lediglich die u. W. bei subakuter

bakterieller Endocarditis bis heute nachgewiesenen Keime. Es muß dabei offen bleiben, ob die z. T. sehr ausgefallenen Erreger tatsächlich Ursache der Endocarditis und nicht nur Kontamination, Superinfektion usw. gewesen sind

Einzelne der in Tabelle 4 vermerkten Keime erheischen einen kurzen Hinweis. Die zahlenmäßig neben den Streptokokken wichtigste, wegen

Tabelle 4 Keime, die bei akuter bakterieller Endocarditis nachgewiesen worden sind (exklusive Streptokokken).

[Nach JONES (276) und BONNIE und KLEIN (59) ergänzt]

Mikrococcus aureus, albus, citreus
Pneumokokken (zahlreicher Typen)
Neisseria gonorrhoeae, meningitidis (und andere Neisseria)
Haemophilus influenzae und andere Haemophilus-Arten

Aerobacter aerogenes
Protozus
Pseudomonas pyocyanea
Corynebacterium diphtheriae und andere Corynebakterien
Mycobacterium tuberculosis
Brucella abortus, melitensis, suis
Rickettsia burneti
Pasteurella tularensis
Vibrien
Veillonella
Clostridium perfringens
Pleuropneumoniegruppe
Bacillus vaginalis Döderlein
Gaffkyia tetragena
Dialister
Grahamella

der verschiedentlich in den letzten Jahren beobachteten Zunahme und heute weitverbreiteten Resistenz gegen Antibiotica vom Kliniker besonders gefürchtete Gruppe stellen die Staphylokokken dar. Unter 124 Fällen mit positiven Blutkulturen fanden sich 7 Staphylokokken-Endocarditiden (5%)

Die anderen, viel selteneren Endocarditis-Erreger wie Pneumokokken, Meningokokken, Gonokokken, Pseudomonas pyocyanea als auch Aerobacter aerogenes, Coli und coliforme Erreger, Brucellen usw. treten gewöhnlich im Gefolge einer klar zutage tretenden Grundkrankheit (z. B. Pneumokokken-Pneumonie, Gonorrhoe, Harnwegsinfekt usw.) oder nach operativen Eingriffen (z. B. im Darmtrakt oder im Urogenitalsystem) auf. Der Verlauf ist — wie bei der Staphylokokken-Endocarditis — akuter, „septischer“. Relativ häufig werden primär intakte Klappen und auch die rechten Herzabschnitte befallen (21).

Die *Brucellen-Endocarditis* kommt heute wegen des allgemeinen Rückganges der Brucellosen und ihrer Seltenheit im Rahmen einer Brucellose nur noch selten zur Beobachtung. Allerdings konnten wir gerade kürzlich die Entwicklung einer sicheren Aorten-Endocarditis im Rahmen eines Morbus Bang verfolgen. In den früheren Jahren sind zahlreiche Mitteilungen über solche Fälle erschienen (75, 114, 202, 203, 222, 275, 293, 324, 421, 450, 467, 490, 513, 521, 522, 557, 564, 573). Es kann dabei ein mit der klassischen Lenta-Endocarditis zum Verwechseln ähnliches Krankheitsbild mit schleichendem Beginn, langsamem Ablauf, Fieber, Splenomegalie, Anämie, Herzgeräusch usw. auftreten, um so mehr auch die Brucellen-Endocarditis sich vorwiegend auf dem Boden einer vorbestandenen erworbenen oder kongenitalen Klappenläsion entwickelt. Der Keimnachweis gelingt natürlich nur, wenn die besonderen Wuchsbedingungen der Brucellen bei der Kultur berücksichtigt werden.

Kurzlich ist von EVANS u. Mitarb. (153a) bei einem 60jährigen, an Q-Fieber erkrankten und schließlich an Endocarditis verstorbenen Manne *Rickettsia burneti* aus den Aortenklappen isoliert worden. Auch hier hatte sich die frische Endocarditis auf eine alte, verkalkte Aortenstenose aufgepfropft.

Vermehrt Beachtung haben in den letzten Jahren die Endocarditiden infolge Pilzinfektionen, sog. *mykotische Endocarditiden*, gefunden (77, 96, 174, 204, 221, 271, 298, 308, 379, 419, 541, 560, 562, 569, 574, 583, 584). Am wichtigsten (Tabelle 5) sind die Candida- und Histo-

Tabelle 5: Pilze, welche bei mykotischen Endocarditiden gefunden worden sind
[Nach MERCHANT (379) und ZIMMERMANN (584)]

<i>Eumyces</i>	<i>Schizomyces</i>
<i>Coccidioides immitis</i>	<i>Actinomyces bovis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Actinomyces gramineus</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Actinomyces septicus</i>
<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Nocardia asteroides</i>
Verschiedene <i>Candida</i> -Species	<i>Leptothrix</i>
(v. a. <i>albicans</i> , <i>krusei</i> , <i>parakrusei</i> , <i>guilliermondii</i>)	<i>Streptobacillus moniliformis</i>
Verschiedene <i>Aspergillus</i> -Species	synon. <i>Streptothrix</i> , <i>Actinomyces</i> <i>muris</i>)
(v. a. <i>fumigatus</i> , <i>flavus</i>)	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>
<i>Mucor</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
	<i>Actinobacillus lignereus</i>

plasma-Endocarditiden. Trotz gewisser gemeinsamer Züge differiert das Bild der mykotischen Endocarditis naturgemäß in vielen Punkten mit der klassischen Symptomatologie. Sie tritt vorwiegend im Rahmen einer generalisierten Mykose, im Gefolge einer schweren mykotischen Superinfektion bzw. Sepsis bei kachektischen und marantischen Leuten oder nach extensiver Verabreichung von Antibiotica, Cytostatica und

Nebennierenrinden-Steroiden auf Der Pilzbefall des Endocards steht dabei im Hintergrund. Nach MERCHANT u. Mitarb. (379) kann aber in einzelnen Fällen der Herzbefund (Herzgeräusche, Herzdilatation, EKG-Veränderungen usw.) im klinischen Bild führend werden und — ähnlich wie bei der Lenta-Endocarditis — von Fieber, Milzschwellung, Embolien, Anämie und Hämaturie usw. begleitet sein. Nicht selten wird die richtige Diagnose verpaßt und erst autopsisch als Überraschungsbefund gestellt. An die Möglichkeit einer mykotischen Endocarditis soll gedacht werden (379, 584), wenn bei einem Patienten, bei dem ein lokalisierter (z. B. oral) oder generalisierter Pilzbefall bereits bekannt ist, irgendwelche unklaren Herzveränderungen auftreten oder wenn bei einem „Lenta-Syndrom“ Erregernachweis und therapeutische Reaktion fehlen. Heute ist auch die Therapie der Mykosen nicht mehr aussichtslos (§ S 121).

In 4 eigenen Fällen konnten gleichzeitig je 2 Erreger (*Doppelinfection*) aus dem Blut gezüchtet werden, nämlich *Streptococcus viridans* und Enterokokken (1mal), *Streptococcus anhaemolyticus* und *Staphylococcus albus haemolyticus* (1mal) und *Streptococcus viridans* und *Staphylococcus albus haemolyticus* (2mal). Mit Ausnahme des ersten Falles (*Streptococcus viridans* und Enterokokken) war die Doppelinfektion in 3 bzw. 4 (2mal) Kulturen nachgewiesen. Doppelinfektionen werden auch bei ORGAIN und POSTON (406) und bei LEBMAN und FRIEDBERG (332) erwähnt. Die Kombination der klassischen anhämolysierenden Streptokokken mit Staphylokokken ist dabei die häufigste.

II. Erregernachweis

Die frühzeitige bakteriologische Identifizierung des im Einzelfalle ursächlichen Krankheitserregers ist von ausschlaggebender Bedeutung für die Behandlung. Für die Diagnose bedeutet der Erregernachweis die definitive Sicherung. In gewissen Phasen der Krankheit oder bei besonderer Immunitätslage des Makroorganismus kann er aber — auch bei größter Sorgfalt und wiederholten Kontrollen — *in vivo* wie post mortem mißlingen. Der Prozentsatz dieser „abakteriämischen Formen“ oder Fälle mit negativen Blutkulturen wird je nach Autor mit 10—30% angegeben. Selbstverständlich sind Arbeiten, die *a priori* nur auf positiven Blutkulturen basieren, dabei nicht berücksichtigt. In unserem eigenen Krankengut gehörten 26% zur sog. abakteriämischen Form der Endocarditis lenta (§ S 9).

In der Klinik bedient sich der Arzt im allgemeinen der ihm von seinem Laboratorium bzw. Bakteriologie-Institut zur Verfügung gestellten Kulturmedien. Zweckmäßigerweise werden die Kulturen direkt am Krankenbett angelegt; ist dies unmöglich, wird das Blut am besten in 2 cm³ 1%iger Liquoid-Lösung „Roche“ aufgefangen und dann möglichst bald im Laboratorium verarbeitet. Wichtig ist, daß eine ausreichende Menge Blut entnommen (20–30 cm³) und in verschiedenen flüssigen und festen, aeroben und anaeroben Medien genügend lange bebrütet wird.

Die Erreger werden aus den endocardialen Sepsisherden intermittierend in die Blutbahn abgegeben. Sie verschwinden in relativ kurzer Zeit (1–2 Std) wieder aus dem Blut (59, 579). Deshalb müssen a priori stets mehrere Kulturen angelegt werden. Schon SCHOTTMÖLLER hat Schüttelfröste und Fieberanstieg als Symptom eines größeren Bakterieneinbruches in die Blutbahn angesehen und diesen Zeitpunkt als besonders geeignet für Blutkulturen bezeichnet. Tatsächlich fallen die Kulturen in einem höheren Prozentsatz positiv aus bei Entnahme des Blutes im Zeitpunkt deutlich erhöhter Körpertemperatur oder eines akuten Fieberanstieges unmittelbar nach einem Schüttelfrost. Die Kulturen sollen mit Subkulturen verarbeitet und genügend lange kontrolliert werden, im Minimum 10 Tage, nach anderer Ansicht aber bis 3 Wochen, besonders wenn der Patient schon anbehandelt war. Der Zusatz von Inhibitoren, nämlich Paraaminobenzoesäure, Penicillase oder Magnesiumsulfat zum Nährmilieu bei mit Sulfonamiden, Penicillin oder Tetracyclinen anbehandelten Kranken ist empfohlen worden, hat sich aber nicht zu einem allgemein geübten Verfahren durchgesetzt (162). In solchen Fällen ist es zweckmäßiger, jede Behandlung für 2–3 Tage zu stoppen und dann den Erregernachweis anzustreben.

Tabelle 6 Verteilung der 123 positiven Erregernachweise auf die dazu notwendigen Blutkulturen

1 Blutkultur positiv	104 (81%)
2 Blutkultur positiv	14 (11%)
3 Blutkultur positiv	7 (5%)
4 Blutkultur positiv	1 (1%)
5 Blutkultur positiv	1 (2%)

Die Zahl der Kolonien in den Blutkulturen kann sehr variieren, eine Korrelation zwischen Zahl der Kolonien und Krankheitsverlauf besteht nicht (332).

Es erscheint naheliegend, daß sich mit einer größeren Zahl von Blutkulturen die Ausbeute an positiven Ergebnissen erhöht. Wir konnten dies bei der Überprüfung unserer Ergebnisse (Tabelle 6) bestätigen, indem nur in 81% der Fälle die erste Blutkultur positiv ausfiel. Bei den

restlichen 20% waren mehrere Kulturen nötig. Es ist aber bemerkenswert, daß immerhin vier Fünftel der positiven Erregernachweise schon in der ersten Kultur herauskamen und daß nur noch relativ wenige Fälle durch eine größere Anzahl von Kulturen zusätzlich erfaßt werden konnten. Auch BELLI und WAISBREN (36) kamen zu ähnlichen Ergebnissen, indem 52 ihrer 82 Fälle schon in der ersten Kultur positiv waren und nur noch 6mal ein positiver Nachweis mit mehr als 5 Kulturen erreicht wurde. Für die Klinik kann daraus gefolgert werden, daß im allgemeinen 5 Blutkulturen genügen, da die Chance eines positiven Resultates nach 5 negativen Kulturen als sehr klein zu veranschlagen ist. Mit anderen Worten: *Bei begründetem Verdacht und in dringlichen Situationen kann und soll mit der antibiotischen Behandlung begonnen werden, selbst wenn die ersten 5 Blutkulturen negativ ausgefallen sind.*

Andererseits müssen wir bemerken, daß bei unseren 45 abakteriämischen Fällen 14mal (31%) nur eine, 13mal (29%) nur 2 und in 9 Fällen (20%) 3 Kulturen angelegt worden sind. 9 Fälle (20%) blieben trotz 4—18 Kulturen ohne Erregernachweis. Strenggenommen sind nur diese 9 Fälle als abakteriämisch zu bezeichnen, da bei Kranken, bei denen nur eine kleine Zahl von Bakterien im Blutstrom kreist, die Wahrscheinlichkeit eines positiven Erregernachweises mit weniger als 5 Blutentnahmen gering ist.

In der Klinik ist oft weniger die zu kleine Zahl der Blutkulturen als die Tatsache, daß viele Patienten schon vor Anlegung der ersten Blutkultur mit Antibiotica und Sulfonamiden anbehandelt sind, für das negative Ergebnis verantwortlich. Bei den 124 Patienten mit positivem Erregernachweis waren 70 (57%) nicht vorbehandelt, 49 (39%) hatten bereits antimikrobielle Behandlung erhalten, von 5 Patienten (4%) war nicht bekannt, ob sie anbehandelt waren oder nicht. 32 (71%) der 45 Patienten mit negativen Blutkulturen hatten bereits Antibiotica bekommen, und nur 9mal (20%) blieb die Kultur bei Nichtanbehandelten steril. Bei 4 Patienten (9%) war die Entscheidung, ob anbehandelt oder nicht, wiederum nicht möglich. Schon kleine Mengen von Antibiotica, welche zu Beginn der als solchen noch nicht erkannten Endocarditis lenta vom erstuntersuchenden Arzte verabreicht werden, können vorübergehend den Blutstrom sterilisieren und das Fieber senken, womit das Bild verschleiert und die bakterielle Diagnose unter Umständen in Frage gestellt wird.

Verschiedene Autoren haben versucht, den Prozentsatz der positiven Blutkulturen zu erhöhen durch Kulturen aus arteriellem Blut (33, 360, 395 u. a.). Im eigenen Beobachtungsgut wurden 13mal arterielle Blutkulturen angelegt, ohne daß eine Mehrausbeute an positiven Ergebnissen erzielt werden konnte. Die arterielle Blutkultur war nie positiv bei negativen venösen Kulturen (4 Fälle), 4mal positiv bei ebenfalls positiven venösen Kulturen, aber 1mal negativ bei positivem Keimnachweis aus venösem Blut und 4mal negativ bei ebenfalls negativen

venösen Kulturen. Andere Autoren (59, 162, 191, 360) kommen zur gleichen Schlußfolgerung. Die Verwendung von Capillarblut (aus dem Nagelfalz) ist ebenfalls empfohlen worden (416), ebenso sind *Sternalmarkkulturen* vorgeschlagen worden (25, 54, 360 u. a.) In unserer beschränkten Erfahrung (4 Sternalmarkkulturen bei 3 Kranken) verfügen wir tatsächlich über einen Fall, bei dem nach 11 negativen venösen Kulturen im Sternalpunktat der Enterokokken-Nachweis gelang. In je einem anderen Fall erwiesen sich Kulturen aus der Cubitalvene und aus dem Sternalmark gleichzeitig positiv bzw. negativ.

Die Zuverlässigkeit dieser Methode ist allerdings bestritten worden (332), weil anhämolytische Streptokokken in vielen Geweben und so auch im Knochenmark nachweisbar seien, entweder weil sie dort über längere Zeit ohne pathogenetische Bedeutung liegenbleiben (was immerhin fraglich erscheint) oder daselbst abgefangene Streptokokken einer sonst belanglosen, flüchtigen Bakteriämie und nicht unbedingt einer bakteriellen Endocarditis zugehörig zu sein brauchen. Es ist bekannt, daß in der Blutbahn experimentell injizierte Viridans-Streptokokken sehr rasch aus dem Blut verschwinden, dagegen in den an reticuloendothelalem System reichen Organen (Leber, Milz, Knochenmark, Lymphknoten) tagelang als lebensfähige Keime persistieren (59, 402).

GERMER (191) erwähnt die Leber als Entnahmestort, äußert sich selbst darüber aber zurückhaltend. Wir verfügen über einen Fall, bei dem die Kultur aus dem Milzpunktat positiv ausfiel. 10 venöse, 2 arterielle und 2 Sternalmark-Kulturen waren negativ, während aus dem Milzpunktat anhämolytische Streptokokken gezüchtet werden konnten. Die Diagnose wurde später durch die Autopsie bestätigt. Da die an reticuloendothelialen Elementen reiche Milz sicher die im Blut kreisenden Keime in besonderem Maße abzufangen vermag, scheint es nicht ausgeschlossen, daß durch die Milzpunktion tatsächlich die Möglichkeit des positiven Erregernachweises erhöht werden konnte. Als Routinemethode kommt sie aber noch weniger in Frage als die Leberpunktion.

Oft wird versucht, bei *negativen Blutkulturen aus anderen Körperabschnitten* (vor allem aus dem Urin) Keime zu suchen, um indirekt Anhaltspunkte für die Ursache der Krankheit zu gewinnen. Im allgemeinen ist die Ausbeute aber gering.

Wir verfügen über das Ergebnis von 43 Urinkulturen bei 32 Patienten, 19mal war die Kultur negativ oder irrelevant (Kontamination usw.). Nur in 2 Fällen von Enterokokken-Endocarditis (positive Blutkultur) war auch die Urinkultur auf Enterokokken positiv, und nur bei einer Proteus-Endocarditis (Autopsie) nach Prostataresektion fanden sich Proteus-Bacillen auch im Urin. Es ist sicher kein Zufall, daß nur gerade Enterokokken und Proteus in Urinkulturen gezüchtet werden konnten. Wahrscheinlich war hier das Urogenitalsystem Eintrittspforte der Infektion.

BEESON u. Mitarb. (33) haben die Verteilung der Bakterien genau studiert durch Blutentnahmen in kurzen Intervallen (bis zu 20 Entnahmen in 1 Std) aus der Arteria femoralis, Vena femoralis, Vena cubitalis und mittels Katheter aus der Vena cava, Vena renalis, Vena hepatica und dem rechten Vorhof. Die Keimzahlen in der Arteria femoralis und Vena cubitalis waren ungefähr identisch und über

1—2 Std konstant, in den Beinvenen aber markant niedriger. Die Autoren erklären diese Unterschiede durch Drainage von an reticuloendothelialen Elementen armen Geweben durch die Armvenen und von relativ viel Knochenmark, tiefer gelegener Muskeln usw. durch die Beinvenen. Am stärksten waren die Keime reduziert in der Lebervene, welche in ihrem reticuloendothelialen Anteil die Großzahl der Erreger abfiltriert. Der Keimgehalt der Nierenvene entsprach hingegen demjenigen der Arteria femoralis, was den praktisch stets negativen Erregernachweis im Urin erklärt. Dieser negative Keimnachweis im Urin wurde auch dahin interpretiert, daß der sog. embolischen Herdnephritis weniger Keimembolien als endotoxemische Prozesse an den Glomerulusarteriolen bzw. Glomeruluscapillaren zugrunde liegen (191).

Erwähnenswert erscheint uns das Ergebnis der *Liquorkulturen* eines 56jährigen Mannes, der an unklaren encephalitischen Symptomen verbunden mit Fieber und anderen entzündlichen Erscheinungen erkrankt war, und bei welchem schließlich *Streptococcus viridans* in den Liquorkulturen wuchs (S. 84). Später bekam der Patient das typische Geräusch einer Aorteninsuffizienz, auch auf Grund der übrigen Befunde konnte schließlich kein Zweifel mehr aufkommen an der richtigen Diagnose. Da der Patient bereits massiv antibiotisch behandelt und die Diagnose erst in einem späten Stadium der Krankheit gestellt worden war, verzichtete man auf das Anlegen von Blutkulturen. Es darf aber angenommen werden, daß die aus dem Liquor kultivierten Streptokokken identisch waren mit den Erregern der Endocarditis. Bei allen anderen 9 Patienten (insgesamt 10 Liquorkulturen) war das Ergebnis negativ.

Unseres Wissens ist auch der Keimnachweis aus Excisionen typischer Hautläsionen der Lenta-Septis nie geglückt (50, 191, 332 u. a.).

Keimmobilisationen durch Injektion von Schwefelöl, Pyriser, Pyrexal, Adrenalin usw. haben sich als nutzlos erwiesen und sind heute absolet.

Von den *Nebennierenrindensteroiden* ist bekannt, daß sie unter bestimmten Umständen eine latente Infektion zur akuten Exacerbation bringen können. Dieser Effekt ist vielleicht zur Provokation einer Bakterienausschwemmung nutzbar. In 2 eigenen Beobachtungen sahen wir eine solche Wirkung zumindest nicht ausgeschlossen, so daß weitere Überprüfungen angezeigt sind.

(30 mg per os täglich) zu einem deutlichen Anstieg der Temperatur und der Senkung, gleichzeitig waren die am 3. und 5. Tag angestellten Blutkulturen auf *Streptococcus viridans* positiv. In 2 anderen Fällen blieben die Blutkulturen allerdings trotz Prednison-Verabreichung negativ. 7mal wurde nach Abschluß der Behandlung bei initial positiven Blutkulturen ein negativer Provokationseffekt mit Prednison festgestellt.

Selbstverständlich ist bei der Durchführung einer Keimmobilisation mit Steroiden Vorsicht geboten, genaue Kontrollen des Verlaufs sind notwendig. Sie sind aber sicher zu verantworten, da mit den heute zur Verfügung stehenden Antibiotica wirksam eingegriffen werden kann.

Es ist aus den bisherigen Ausführungen hervorgegangen, daß der Nachweismöglichkeit der Erreger a priori gewisse Grenzen gesetzt sind.

Innerhalb dieser Grenzen muß bei bester Technik die Keimzuchtung mißlingen (sog. abakteriämische Fälle). Die Gründe hierfür werden später nochmals diskutiert (S 23). Es kommen aber nicht nur sichere Fälle von subakuter bakterieller Endocarditis vor, ohne daß je ein Erreger nachgewiesen worden wäre, sondern auch das Umgekehrte, nämlich *positive Erregernachweise im Blut von Gesunden*. So sind in 5—8% transitorisch positive Blutkulturen, z. B. bei gesunden Exploranden oder bei Fällen von rheumatischer Endocarditis, beobachtet worden (59, 333, 561), entscheidend in solchen Fällen ist, daß sich das Ergebnis nicht reproduzieren und nicht in Relation zu entsprechenden klinischen Befunden bringen läßt. Im Zweifelsfalle wird der Arzt aber die gerade im Frühstadium hochwirksame Penicillinbehandlung nicht hinausschieben, bis sich das heute in der Klinik ohnehin nur noch selten beobachtete Vollbild mit wesentlich schlechterer Prognose entwickelt hat.

Der *Erregernachweis post mortem* kann eventuell nachträglich die klinische Diagnose einer Endocarditis lenta mit negativen Blutkulturen sichern. Autopsiekulturen sind aber mit Vorsicht zu werten, da die Fehlerquellen hier (im Gegensatz zu den in vivo-Verhältnissen) eher zu häufig positive Resultate bedingen. LIBMAN und FRIEDBERG (332) lehnen deshalb den kulturellen Keimnachweis aus der Herzklappe überhaupt ab und verlangen, daß die Bakterien im histologischen Schnitt festgestellt werden. In der Tat können — infolge agonaler Bakteriämie aus den bei jedem Menschen vorhandenen Keimreservoirs im Darm und in der Mundhöhle oder infolge Kontamination — nicht selten Erreger, die als fakultativ pathogene Saprophyten (z. B. Coli, Proteus, Enterokokken) bekannt sind, aber auch Staphylokokken usw. gezüchtet werden. Solche Befunde wie auch das Auffinden von Keimen, die nur sehr selten oder gar nicht als Ursache einer Endocarditis bekannt sind, müssen kritisch bewertet werden. Wenn aber beim Autopsiebefund einer Endocarditis ulceropolyposa z. B. ein Streptococcus viridans oder der gleiche Erreger wie zu Lebzeiten gefunden wird, ist das Ergebnis der post mortem-Kultur natürlich signifikant.

Bei BÖHMIG und KLEIN (59) erwiesen sich von 11 ulceropolypösen Endocarditiden 9 autopsisch als steril; 3mal waren die von den Blutkulturen in vivo

Wenn in unserem Beobachtungsgut von 172 Fällen zu den 124 Kranken (72%) mit positiven Blutkulturen noch diejenigen dazu gezählt werden, bei welchen der Erreger außerhalb des Blutstromes kulturell identifiziert wurde, nämlich im Milzpunktat (1mal), im Sternalmark (1mal), im Liquor (1mal) und bei der Sektion (5mal), war der Erreger der subakuten bakteriellen Endocarditis gesamthaft in 132 Fällen, d. h. in 77%, bekannt. Ungewißheit über die Ätiologie bestand in 40 Fällen, d. h. in 23%.

III. Resistenzprobleme

Wir haben bereits ausdrücklich die Bedeutung der Keim-Identifizierung für die ätiologische Diagnose und zielgerichtete Therapie betont. Die Untersuchung der Empfindlichkeit oder der Resistenz der isolierten Erreger gegenüber den verfügbaren Antibiotica (*Antibiogramm*) gestattet darüber hinaus eine spezifische Anpassung der Therapie an den Einzelfall. Die Konsequenzen, die sich aus den Ergebnissen der Resistenzprüfungen für die Behandlung selbst ergeben, sind im Therapie-Kapitel (§ 101ff) besprochen. Hier seien lediglich die allgemeinen Gesichtspunkte des Resistenzproblems kurz diskutiert.

Die einzelnen Antibiotica wirken im allgemeinen auf bestimmte Erregergruppen, während sie gegenüber anderen ohne Effekt bleiben. Diese *primäre Resistenz* entspricht dem bekannten Wirkungsspektrum der einzelnen Antibiotica, sie ist ein konstantes, vererbtes Merkmal. Allerdings können — auch ohne daß vorher Antibiotica gegeben werden, d. h. spontan — innerhalb der als primär empfindlich bekannten Erregergruppen resistente Stämme (primär resistente Variante einer an sich empfindlichen Erregergruppe, Spontanmutanten) vorkommen. Im Gegensatz zur primären Resistenz kann sich (unter Antibiotica-Einwirkung) eine sekundäre oder „*erworbene*“ Resistenz entwickeln. Diese Resistenzsteigerung hängt unter anderem stark vom Antibioticum ab (Streptomycin verursacht z. B. eine schnellere und stärkere Resistenzentwicklung als Penicillin usw.). „*Gekreuzte*“ Resistenz kennzeichnet das identische Verhalten der Erreger in bezug auf Empfindlichkeit gegenüber Antibiotica mit verwandter Strukturformel und Wirkungsweise. Beispiele hierfür sind die Tetracycline (Aureomycin, Terramycin, Achromycin usw.), gegenüber welchen alle Erreger gewöhnlich die gleiche Empfindlichkeit haben.

Die erworbene Resistenz ist wohl pathogenetisch uneinheitlich und war bzw. ist heute noch vielen Diskussionen unterworfen. Die sog. Adaptationstheorie basiert auf der Annahme einer Gewöhnung des Stoffwechsels usw. der Bakterien an das Antibioticum in Funktion der Dauer und der Intensität seiner Einwirkung; diese Erklärung trifft wahrscheinlich nur bei einer Minderheit zu. Die Mutationstheorie erklärt die Resistenzentwicklung auf genetischer Grundlage. Die Selektionstheorie, der heute die größte Bedeutung zuerkannt wird, basiert auf der oben

erwähnten Tatsache, daß ein Bakterienstamm stets einer heterogenen Keimpopulation mit primär resistenten Varianten eines an sich empfindlichen Erregers entspricht. Durch die Antibiotica werden die sensiblen Keime vernichtet, die resistenten dagegen überleben und erhalten schließlich die Oberhand. Eine Kombination von Selektion und Mutation ist wohl in vielen Fällen vorhanden.

Die Resistenzbestimmung gegenüber Antibiotica kann in verschiedener Weise durchgeführt werden.

Bei der Reihenverdünnungsmethode („Röhrchentest“), welche theoretisch das beste Verfahren ist, werden Standard-Verdünnungsreihen bekannter, abgestufter Konzentrationen der zu testenden Antibiotica (am wichtigsten ist stets das Penicillin) in quantitativ abgefüllte, flüssige Nährmedien gebracht, und zwar in 2 Reihen, so daß sowohl beim Teststamm als auch bei den zu prüfenden Keimen die niedrigste, das Wachstum der Bakterien (Trübung) gerade noch hemmende Antibiotica-Konzentration (z. B. 0,1 E Penicillin/cm³) ermittelt werden kann. Das Verfahren orientiert auch über die bactericid wirkenden Konzentrationen, wenn die Kulturen, welche kein Wachstum mehr gezeigt haben, nach einer gewissen Zeit (zur Ermöglichung erneuten Bakterienwachstums) ein zweites Mal in frischen Medien ausgesetzt werden. In den Teströhrchen, in denen die Antibiotica-Konzentration bactericid war, bleibt die Kultur steril (172, 257).

Beim Plättentest werden die zu untersuchenden Keime zusammen mit einem

samen Einheiten bzw. γ Antibiotica pro Kubikzentimeter selbst zur Bezeichnung des Empfindlichkeitsgrades angegeben werden. In der Klinik hat sich die Gewohnheit durchgesetzt, den Grad der Empfindlichkeit in einem Prädikat auszu-drucken, z. B. für anhämolysche Streptokokken Empfindlichkeit sehr gut (weniger als 0,1 E Penicillin pro cm³), gut, mäßig gut (0,1—1,0 E pro cm³), sehr schwach (1—3 E pro cm³), resistent (3—10 oder mehr E pro cm³).

Bei der technisch einfacheren und besonders in Europa beliebten Diffusionsmethode beurteilt man die Empfindlichkeit der Keime auf Grund der bakterienfreien Hofe, welche Antibiotica-Lösungen oder verschiedene Konzentrationen einer

schwach empfindliche Enterokokken durch sehr hohe Dosen von Penicillin doch noch abgetötet werden (was bei der praktischen Behandlung tatsächlich der Fall ist), kann kaum nachgeprüft werden, die nur bakteriestatischen Antibiotica schneiden im Verhältnis zu den bactericiden zu gut ab, indem sie wohl einen Hemmhof produzieren, die Bakterien aber persistieren usw.

Wichtiger als die Wirkmenge des Antibioticans pro Kubikzentimeter Nähr-

notwendigen Konzentrationen im Blut tatsächlich erreicht werden. Da bei der bakteriellen Endocarditis die Voraussetzungen zur vollständigen und ubiquitären (Klappenpolypen!) Vernichtung der Erreger relativ ungünstig sind, wird ein 5- bis 10mal (172) oder gar 20mal (255, 321) höherer Serumspiegel gefordert als die in vitro zur vollständigen Unterdrückung des Bakterienwachstums benötigte Minimalkonzentration.

Die *Viridans-Streptokokken* (α -Hämolyse) sind fast durchweg sehr gut empfindlich auf Penicillin (40, 59, 112, 172, 185, 191, 265, 268, 335, 349, 373, 483 u. a.). Dabei haben sich die Resistenzverhältnisse seit der ersten Anwendung des Penicillins bis heute nicht signifikant verändert (40). Sehr gute bis gute, wenn auch geringere Empfindlichkeit besteht im allgemeinen auch gegenüber Streptomycin und gegenüber den sog. Breitpektrum-Antibiotica. Für die Therapie ist diese in vitro-Sensibilität gegenüber den Breitpektrum-Antibiotica aber nicht zu überwerten, da mit Penicillin bzw. Penicillin-Streptomycin in der Klinik weitaus die besten Behandlungsergebnisse erzielt werden können. Bei gleicher Sensibilität erweist sich das Penicillin immer überlegen. Die anhämolysischen Streptokokken (γ -Hämolyse) verhalten sich sehr ähnlich und sind in der Regel gegenüber Penicillin und den erwähnten Antibiotica ebenfalls sehr gut bis gut empfindlich, Resistenzentwicklung ist ebenfalls selten.

Die *Enterokokken* (D-Streptokokken) sind deutlich resistenter. Ihre Hemmungskonzentration liegt praktisch immer höher als 1 E/cm^3 und kann ansteigen bis zu 25 E/cm^3 und mehr (169, 185, 187, 268, 335 u. a.). Sie sind praktisch als penicillinunempfindlich zu bezeichnen. Gegenüber Streptomycin liegen die Verhältnisse nicht günstiger. In der Klinik können aber die Enterokokken-Endocarditiden mit sehr hohen Dosen von Penicillin-Streptomycin kombiniert — wenn auch nicht in einem so hohen Anteil wie bei den Viridans-Streptokokken — dennoch einer Heilung zugeführt werden (S. 124).

Staphylokokken gehören primär ins Wirkungsspektrum des Penicillins und reagieren bei erhaltener Empfindlichkeit weitaus am besten auf Penicillin (weniger als 1 E/cm^3 Penicillin empfindlich). Bekanntlich haben sich hier die Verhältnisse in gefährlicher Weise geändert: Heute sind z. B. in den Vereinigten Staaten bis zu 70% (520), in der Schweiz bis zu 66% (67) der in den Spitälern isolierten Staphylokokken penicillinresistent (mehr als 1 E/cm^3 Penicillin resistent; Penicillinase-Bildner). Deshalb kommt der Resistenzbestimmung in der Staphylokokkenpathologie primordiale Bedeutung zu.

Die bei subakuter bakterieller Endocarditis seltenen Pneumokokken, hämolysischen Streptokokken, Meningokokken, Gonokokken usw. sind sehr gut empfindlich bzw. nie resistent auf Penicillin. Resistenzbestimmungen sind deshalb bei diesen Keimen, deren Sensibilität gegenüber Penicillin konstant ist, nicht so wichtig.

Bei den gramnegativen Bakterien (*Pyocyaneus*, *Proteus*, Klebsiellen usw.) oder den anderen seltenen Erregern (*Brucellen* usw.) findet sich im allgemeinen ebenfalls die den bekannten Wirkungsspektren der Antibiotica entsprechende Empfindlichkeit. Da aber die klinische Erfahrung für diese Fälle relativ klein ist und auch hier gewisse Änderungen der Resistenzverhältnisse bekanntgeworden sind, müssen stets Resistenzbestimmungen durchgeführt werden.

Resistenzsteigerungen im Verlaufe einer antibiotischen Therapie sind bei der Viridans-Endocarditis wohl vereinzelt beschrieben worden (85, 253, 323, 407), sie bewegen sich aber in engen Grenzen und sind sehr selten verglichen mit den Enterokokken und Staphylokokken.

Leider verfügen wir in unserem Beobachtungsgut, welches retrospektiv und bis auf 1947 zurück gesammelt worden ist, nicht über Resistenzbestimmung in jedem Falle. Von Interesse scheint uns aber, daß in allen unseren mit der Diffusionsmethode getesteten Endocarditiden mit Viridans-Streptokokken (45 Fälle) stets sehr gute bis gute Empfindlichkeit auf Penicillin und Tetracycline und in 38 der 45 Fälle auf Streptomycin gefunden worden ist. Von den anhämolysierenden Streptokokken (γ -Hämolys) gilt das gleiche für Penicillin und Breitspektrum-Antibiotica (21 Fälle). In 4 der 21 Fälle war die Empfindlichkeit gegenüber Streptomycin mäßig gut. Die 9 Resistenzbestimmungen von Enterokokken (ebenfalls nach der Diffusionsmethode) dagegen zeigen ein völlig verschiedenes Bild: 8mal bestand Resistenz gegenüber Penicillin, 5mal gegenüber Streptomycin, 6mal gegenüber Tetracyclinen. Mäßig gute Empfindlichkeit fanden wir 1mal gegenüber Penicillin, 3mal gegenüber Streptomycin und 2mal gegenüber Tetracyclinen. Nur in einem Falle waren die Enterokokken gut empfindlich gegenüber Streptomycin und Tetracyclinen bzw. Chloramphenicol.

IV. Abakteriämische Formen der Endocarditis lenta

In der Diskussion der Lenta-Ätiologie erheischen jene Fälle, bei welchen (trotz typischen klinischen und pathologischen Befunden) der Erregernachweis mißlingt, eine besondere Betrachtung. Wie erwähnt, kann trotz subtilster Technik und häufig wiederholten Kulturen ein Erreger aus Blut, Organen (vor allem Sternalmark) oder Autopsiematerial nicht gezüchtet werden (eigenes Untersuchungsgut: Erreger unbekannt in total 23%).

Interessanterweise sind die abakteriämischen Formen in europäischen Statistiken wesentlich häufiger als in amerikanischen. Sie sind auch vorwiegend in Europa näher beschrieben worden. Nach den beiden Weltkriegen ist ihre Zahl sehr markant gestiegen, und zwar fast ausschließlich in den europäischen Kriegsländern des Kontinents, weniger

in England, kaum oder gar nicht in Nordamerika, Schweden und in der Schweiz SPANG und GABELE (516) haben dieser besonderen Verlaufsform der Kriegs- und Nachkriegsjahre die Bezeichnung „*Nachkriegs-Endocarditis*“ (s unten) gegeben. Es waren die abakteriämischen Formen, welche die absolute und relative Gesamtsteigerung der Lenta-Morbidität jener Jahre verursachten. Die Zahl der rheumatischen Endocarditiden blieb dagegen ungefähr konstant (382).

Auf Grund der klinischen und morphologischen Identität der abakteriämischen Fälle mit dem klassischen Krankheitsbild der Endocarditis lenta ist kein Zweifel möglich, daß es sich tatsächlich um die gleiche Krankheit, d. h. um eine echte Endocarditis lenta, gehandelt hat. Ihre Besonderheit war ein sehr torpider Verlauf, prinzipielle Unterschiede bestanden keine. Entsprechend der zahlenmäßigen Dominanz der anhämolysierenden und vergrünenden Streptokokken bei den bakteriämischen Fällen müssen auch diese Endocarditiden mit negativen Blutkulturen ganz überwiegend durch diese Erreger verursacht worden sein, obschon sogar die Meinung geäußert wurde, daß die Nachkriegsendocarditis eine ätiologisch verschiedene (Virus?) (270, 346) Krankheit darstelle. Die Besonderheiten der sog. Nachkriegsendocarditis demonstrieren u. E. vor allem die quantitative und die qualitative Variationsbreite und den fließenden Charakter [SCHOEN (485b)] der Krankheit. Diese Fälle konnten übrigens — wenn auch in deutlich kleinerer Zahl — ebenfalls mit Penicillin geheilt werden.

Welches sind die Ursachen und Begleitumstände der abakteriämischen Verlaufsform? Wenn wir die bakterielle Ätiologie aller Lenta-Erkrankungen als gegeben betrachten, muß die Ursache hierfür in erster Linie bei der besonderen körperlichen Verfassung des jeweiligen Patienten gesucht werden.

LIBMAN (328, 329) hat 1912 als erster bei 18 von 82 Fällen ein sog. „*bacteria-free stage*“, d. h. das Bild der abakteriämischen bzw. spontan abakteriämisch gewordenen Endocarditis, beschrieben. SCHOTTMÜLLER (487, auch 46) seinerseits betrachtete dagegen die Bakteriämie als obligat. Nach LIBMAN und FRIEDBERG (332) sind die Keime in diesen Fällen größtenteils vernichtet oder nur fakultativ in der Tiefe der vernarbten und verkalkten Klappen nachweisbar, die infektiösen Zeichen (Fieber, Leukocyten, Senkung usw.) gehen zurück, Anämie, Splenomegalie, Embolien und renale Schäden bis zur schweren Niereninsuffizienz hingegen persistieren. Es besteht also ein wesentlicher Unterschied zur Heilung („*recovery*“ und nicht „*bacteria-free stage*“ (332)).

In gewissen Fällen vermag dieser Begriff des „*bacteria-free stage*“ die abakteriämische Verlaufsform zu erklären, aber sicher nur in einer Minderheit, da ja auch nach LIBMAN (328, 329) diese Verlaufsform durchaus nicht identisch ist mit Spontanheilung. Anämie, Splenomegalie usw. persistieren, die schlechte Fernprognose und Reaktivierungen, auch mit positiven Blutkulturen, sind ausdrücklich bejaht worden. Die abakteriämischen Stadien im Sinne LIBMANs müssen deshalb als vorübergehende, besonders günstige Phasen im Krankheitsablauf aufgefaßt werden. Die Abwehrreaktion des Körpers ist ausgesprochen gut, aber

nicht genügend zur definitiven Überwindung der Krankheit, außer in ganz seltenen Ausnahmen. Ähnlich sind die Verhältnisse offenbar bei den sog. „mild cases“ von LIBMAN und FRIEDBERG (332), d. h. bei klinisch von Anfang an „leichten“ Fällen mit ausgesprochen günstiger Reaktionslage des Makroorganismus und/oder ausgesprochen benigner Infektion. Auch hier sollen die Kulturen meist negativ oder höchstens ganz zu Beginn positiv ausfallen.

Nach LIBMAN wurden die abakteriämischen Formen während vieler Jahre kaum mehr näher beachtet, bis der 2. Weltkrieg eine sehr starke Zunahme dieser Fälle brachte. Die abakteriämische Endocarditis lenta war in den Nachkriegsjahren eine ausgesprochen häufige und eindruckliche Krankheit und stellte wegen ihrer nosologischen Stellung, ihrer besonderen Symptomatik und großen Therapieresistenz vor allem die deutschen Kliniker vor schwierige Probleme. Die Häufigkeit variierte in den Kriegsländern des Kontinents, z. B. in Deutschland zwischen 50—80%, in England zwischen 10—20% (63, 85). Besondere klinische Merkmale dieser Fälle (14, 76, 131, 136, 157, 190, 191, 270, 285, 299, 382, 420, 485, 515, 516, 533, 546, 555 u. a.) waren ein oligosymptomatischer, sehr protahierter (Monate bis Jahre), ausgesprochen torpider, häufig afebriler oder höchstens subfebriler Verlauf, eine starke Bevorzugung der Aortenlokalisation und eine meist von Anfang an bestehende Kreislaufinsuffizienz. In der großen Mehrzahl der Fälle war die Anamnese bezüglich rheumatischer Klappenfehler stumm, dagegen wurden oft andere infektiöse Vorkrankheiten, Hungerschäden und nicht selten Stecksplittter, meist in der Muskulatur, angegeben. Der Milztumor war in der Regel auffallend groß, die Neigung zu Nierenkomplikationen und Urämie stark. Die Häufigkeit der diffusen Glomerulonephritiden (236, 270, 387 u. a.), die ausgeprägten Serumweißveränderungen mit stets erheblich beschleunigter Blutsenkungsreaktion und starker Hypergammaglobulinämie (131, 135, 516, 546 u. a.) wurden hervorgehoben. Therapieresistenz und schlechte Prognose waren typisch. Allerdings muß betont werden, daß in jenen Jahren die Erfahrung mit der antibiotischen Behandlung noch relativ klein und sehr hohe Penicillindosen, wie sie heute bei schweren Infektionen angewendet werden, entweder nicht zur Verfügung standen oder in ihrer günstigen Wirkung noch zu wenig bekannt waren. Pathologisch-anatomisch konnten morphologische Verschiedenheiten der mit negativem Erregernachweis verbundenen Lenta-Fälle nicht gefunden werden (237).

Da nicht angenommen werden kann, daß die Erreger ihre Eigen-

relative Immunität und eine besondere Reaktionslage als Ursache der Abakteriämie und der torpiden Verlaufsform postuliert. Der Körper wurde gewissermaßen die Spontanheilung immer wieder anstreben, aber

doch nie ganz erreichen, eine hypothetische Erklärung, wenn man bedenkt, daß diese mildere Symptomatologie gerade jene Fälle kennzeichnet, deren Auftreten doch wohl zu Recht mit einer Reduktion des Abwehrpotentials der Bevölkerung und besonders der Kriegsteilnehmer unter den Kriegs- und Nachkriegseinflüssen (Unterernährung, Eiweißmangel, gehäufte Infekte, allgemeine Resistenzminderung, chronische Stress-Situationen usw.) in Zusammenhang gebracht worden ist. BRUGOLD (45) überbrückte diesen Widerspruch damit, daß die Krankheit gewissermaßen in einer Phase stark geschwächter Resistenz begonnen, durch die Erholung der allgemeinen Abwehrlage in den allmählich gebesserten Verhältnissen der Nachkriegsjahre schließlich zu einer stabileren Gleichgewichtslage zwischen Infektion und Abwehr, zum abakteriämischen Syndrom mit relativ guter, aber doch nicht ausreichender Reaktion an den Klappenherden geführt hatte. Wenn auch die Morbiditätssteigerung in direktem Zusammenhange mit dem Kriege höchst eindrucklich war, läßt u. E. die Erklärung der sog. Nachkriegs-endocarditis mit einer besonderen Immunitätslage eine Reihe von Fragen offen. Manche Relationen wie auch die spezifischen Ursachen jener Nachkriegswelle abakteriämischer Lenta-Erkrankungen scheinen uns auch heute im einzelnen nicht geklärt. Dies steht natürlich nicht in Widerspruch zur Annahme, daß tatsächlich die oben erwähnten Kriegseinflüsse für die Häufung wie auch für die schlechtere Prognose verantwortlich waren. Seit etwa 5 Jahren sind diese besonderen Verlaufsformen nicht mehr beobachtet worden.

Im Einzelfalle ist die Erklärung für den fehlenden Erregernachweis aus naheliegenden Gründen oft nicht sicher zu erbringen. Selbstverständlich gilt — wie für jede andere Krankheit — auch für die subakute bakterielle Endocarditis, daß irgendein Symptom in einem bestimmten Prozentsatz der Fälle fehlen oder nicht erfaßt werden kann. Diese „normale“ Variabilität betrifft sicher nicht zufällig auch die Bakteriämie. Das kulturelle Wachstum der Viridans-Streptokokken ist langsam und zart, ihr Adaptationsvermögen gering und ihre Anpassungszeit lange. Die Erreger kreisen unregelmäßig, diskontinuierlich und in wechselnder Zahl im Blut, entsprechend ihrer geringen Virulenz werden sie rasch und vollständig in den reticulolusticeytaren Filtern abgefangen.

Über diese keimbologischen Besonderheiten und speziellen Voraussetzungen des Keimnachweises hinaus muß aber die abakteriämische Verlaufsform auch in direkten Zusammenhang mit der im nächsten Kapitel näher besprochenen Pathogenese der subakuten bakteriellen Endocarditis gebracht werden. Diese ist eng verknüpft mit der Virulenz der Erreger und der Verfassung des Makroorganismus, die 3 verschiedenen Allergielagen entsprechen kann (8, 191, 485a): Die erste nähert sich mehr dem rheumatischen Typus, die zweite korreliert mit dem

klassischen Lenta-Bild, die dritte gehört zur negativ allergischen Phase der akuten, ulcerösen bakteriellen Endocarditis. Bei der *Endocarditis lenta* mit rheumatischem Einschlag (GERMER), d. h. mit starker Hyperergie, mißlingt der Erregernachweis tatsächlich häufig bzw. häufiger [(191, 479) s. auch § 98]. Wir müssen aber auf Grund der Durchsicht unseres Krankengutes unter dem Gesichtspunkte einer Zuteilung der subakuten bakteriellen Endocarditiden zu einem klassischen Typ und zu einer Verlaufsform mit rheumatischem Einschlag festhalten, daß es relativ zahlreiche abakteriämische Fälle gibt ohne Anhaltspunkte für eine hyperergisch-rheumatische Reaktionslage und umgekehrt. Auch ist wegen vieler Überschneidungen und Interferenzen diese Zweiteilung oft nur willkürlich möglich.

So bleiben auch hier noch viele Fragen unbeantwortet. Und seit jeher ist bekannt, daß die Menge der Bakterien lange nicht immer der Schwere der Krankheit, welche ja weniger durch die Pathogenität der Erreger als durch ihre kardiale Lokalisation bestimmt wird, entspricht. Es entzieht sich auch unseren heutigen Kenntnissen, wie weit neben direkter bakterieller Wirkung auch humorale und immunpathologische Mechanismen am ganzen Krankheitsbild und besonders an der abakteriämischen Verlaufsform beteiligt sind.

F. Pathogenese

I. Herkunft der Erreger

(Bedeutung der endogenen Keimreservoirs, Vorkrankheiten und Fokalinfectionen)

Definitionsgemäß ist die subakute bakterielle Endocarditis an einen Keimeinbruch in die Blutbahn, welcher konsekutiv zur bakteriellen Besiedlung der Herzklappen führt, gebunden. Ort und Zeitpunkt dieses Zeiteinbruches sind (im Gegensatz zur akuten Sepsis) gewöhnlich nicht oder nur unsicher zu bestimmen.

Als endogene Keimreservoirs (59) der in etwa 90% nachweisbaren anhämolysierenden Streptokokken sind die (normalerweise von diesen Keimen besiedelte) Mund- und Rachenschleimhaut und klinisch gewöhnlich unauffällige Infektionsherde bekannt. Aus naheliegenden Gründen ist im Einzelfalle der pathogenetische Relationsbeweis selten zu erbringen. Diese „Keimreservoirs“ können selbstverständlich auch bei Gesunden als rein saprophytäre Schleimhautbesiedlungen gefunden werden. Ebenso lassen sich bei Gesunden nicht selten blande Fokalinfectionen nachweisen. Aus diesen Gründen ist wohl bei uns den vor allem im angloamerikanischen Schrifttum stark betonten und dort allgemein anerkannten Zusammenhängen der subakuten bakteriellen Endocarditis

mit der normalen Keimbeseidlung der Mundhöhle, des Rachens, des Darmes usw. solange mit so großer Skepsis begegnet worden, und dies selbst in einer Zeit, in welcher die Bedeutung der Fokalinfektion für manche andere interne Erkrankungen eher überschätzt worden ist. Heute kann dieser Zusammenhang nicht mehr abgelehnt werden, haben doch sowohl bakteriologische Befunde als auch klinische Erfahrungen die pathogenetische Bedeutung der endogenen Keimreservoirs in Mund, Rachen, Darm usw. und der in einem erheblichen Prozentsatz der Endocarditis-Patienten gefundenen Fokalinfektionen definitiv bewiesen.

a) Die endogenen Keimreservoirs

Schon lange ist das Vorkommen der vergärenden Streptokokken in der Mundhöhle, in den Tonsillen, in Zahnwurzelgranulomen und Zahnwurzelkanälen bekannt. Die Viridans-Gruppe ist im Vergleich zu den übrigen serologisch abgrenzbaren Streptokokken, [z. B. Gruppe A-Streptokokken in etwa 10% (458)], in der Mundhöhle zahlenmäßig die wichtigste.

Mit Typisierungsmethoden konnten SEELEMANN u. Mitarb. (441 bis 443, 492, 492a) in der Mundhöhle alle 5 von ihnen aufgestellten biochemischen Viridans-Typen, stark vorherrschend aber die Salivariusgruppe, seltener Enterokokken, nachweisen. SHERMAN u. Mitarb. (504a) haben unter 331 aus dem Rachen gezüchteten Keimen 184 Salivariusstämmen („im engeren Sinne“) und 147mal sog. Mitisstämmen (heterogene Stämme) isoliert. Auch nach SOLOWEY (514) und SELBIE u. Mitarb. (497) stimmt die Typenhäufigkeit der Rachen- und Lenta-Flora überein. Dagegen ist merkwürdigerweise der bei der Endocarditis lenta von WHITE und Mitarb. (401) serologisch abgegrenzte Streptococcus *a b e*, der auch von anderen Autoren (165, 350, 483) in relativ hoher Frequenz (bis zu 40%) nachgewiesen worden ist, aus dem Rachen von Gesunden nur sehr selten gezüchtet worden (401, 483). Auch in den Zahnwurzelkanälen, apikalen osteomyelitischen Herden und an den Tonsillen überwiegen nach RABL und SEELEMANN (441—443) die Salivariusstämmen, wobei wie in den Blutkulturen bei Endocarditis lenta vor allem die biochemischen Typen II und IV angetroffen werden. Auch die Enterokokken, deren physiologischer Standort vorwiegend der Darm ist, kommen im Rachen und in Zahnherden vor (441—443).

Bakteriologisch (mengen- und typenmäßiges Vorkommen) ist demnach die weitgehende Kongruenz zwischen Rachen- bzw. Mundhöhlenflora einerseits und Erreger der subakuten bakteriellen Endocarditis andererseits erwiesen (59, 154, 436, 451, 451a, 492, 492a, 497, 514).

Neben Rachen und Mundhöhle interessiert vor allem der Darm als Keimreservoir der Enterokokken, wobei die Unterart *Streptococcus glycerinaceus* zahlenmäßig dominiert (441); aber auch *Salivarius-*

Streptokokken sind daselbst nicht selten. Darmtrakt, Gallen-, Harnwege und Genitale spielen als endogenes Keimreservoir für den Bakterieneinbruch in die Blutbahn eine geringere Rolle als Mund und Rachen.

Die seltenen, nicht zu den Streptokokken gehörigen Erreger der subakuten bakteriellen Endocarditis stammen gewöhnlich aus endogenen Herden oder exogenen Infektionen, die leichter erworben werden können (Beispiele Staphylokokken, Gonokokken, Pneumokokken usw.) Zu erwähnen ist aber, daß Pneumokokken auch in 7—16% der Zahnherde gefunden worden sind (53, 393)

b) Bedingungen des Keimeinbruches in die Blutbahn

Da der exakte Beginn der Endocarditis und das Ereignis des Keimeinbruches in den Blutstrom gewöhnlich nicht näher faßbar sind, besteht im Einzelfall meist Unsicherheit über die Bedingungen, unter denen die Erreger den Blutstrom invadieren. In einem beachtlichen Prozentsatz treten Streptokokken transitorisch auch im Blut Gesunder und nicht septisch Erkrankter spontan auf, ohne daß hierfür ein Grund oder ein klinisches Korrelat vorliegt. Nach LICHTMAN und GROSS (333) fallen bei verschiedensten Krankheitsgruppen 5—8% der Blutkulturen auf Streptokokken positiv aus, nach WEIL (561) 8,5%, nach BÖHMIG und KLEIN (59) bei Krankenhauspatienten 4—8%, bei ambulanten Patienten nur 1—2%. Der genaue Vorgang dieses spontanen Keimeinbruches ist nicht bekannt.

Daß diese an großen Reihenuntersuchungen nachgewiesenen Streptokokken-Bakterämien vorwiegend aus der Mundhöhle bzw. den oberen Luftwegen stammen, ergibt sich nicht nur aus dem „physiologischen“ Standort dieser Keime in diesen Körperabschnitten, sondern auch aus den zahlreichen Berichten, wonach chirurgische Eingriffe in der Mundhöhle, im Rachen, Irritationen des Zahnfleisches, Zahnextraktionen usw. in einem erheblichen Anteil von Bakteriämie gefolgt sind, und daß in einer ebenfalls beachtlichen Zahl bei subakuter bakterieller Endocarditis anamnestisch Zahnextraktionen, Tonsillektomien usw. angegeben werden.

Zahlreiche Mitteilungen betonen die Bedeutung der Zahnextraktionen. Hervorzuheben sind vor allem die Arbeiten von OKELL und ELLIOTT (405), welche innerhalb der ersten 5 min nach Zahnextraktionen in 61% von 138 Patienten im Blut Erreger (Viridans-Streptokokken) fanden, von BURKET und BRUN (73), welche unter ähnlichen Voraussetzungen in 17% von 204 Untersuchungen positive Blutkulturen feststellten, und von PRESSMAN und BENDER (435) und ELLIOTT (152), die eine Bakteriämie sogar in 83% bzw. 86% der Zahnextraktionen nachgewiesen haben. Ähnliche Ergebnisse stammen von anderen Autoren

(144, 154, 242, 368, 414 u. a.). In allen Publikationen (59, 433, 435 u. a.) stehen die Viridans-Streptokokken an erster Stelle. Die Bakteriämie ist nur von kurzer Dauer, unmittelbar nach der Exzision beträgt ihre Häufigkeit 83 (435) bzw. 34% (242), 10 min später 33 bzw. 22%.

Verschiedene Faktoren fördern das Auftreten einer Bakteriämie nach Zahnextraktionen. Schon O'KELL und ELLIOTT (403) differenzierten ihre Fälle in solche mit normalem Zahnfleisch, leichter und schwerer Gingivitis und fanden hierfür verschiedene Prozentzahlen positiver Blutkulturen, nämlich 34, 70 und 75%. Bei den 110 Patienten mit stark eitriger Zahnfleischentzündung war schon vor der Exzision die Blutkultur in 11% positiv im Gegensatz zu 0% bei denjenigen mit sauberen Gingiven. Daß die Alveolarpyorrhoe eine große Bedeutung hat, geht auch aus den Beobachtungen von ROUND u. Mitarb. (469) hervor, welche nur schon nach Kauen von Bonbons oder Paraffin in 20 bzw. 55% der Patienten mit Alveolarpyorrhoe eine Bakteriämie beobachteten. Auch allein durch experimentelle Auftragung von Bakterien suspensionen (Prodigiosus) auf die Schleimhäute vor der Exzision kommt es in bis 50% der Fälle zu positiven Blutkulturen (73, 368). Bedeutsam für Häufigkeit und Quantität der Bakterienstreuung ist ferner das Ausmaß des operativen Traumas (Zahl der gezogenen Zähne, Heftigkeit der Manipulation, Dauer der Operation usw.) (242, 368, 436). So war z. B. die Bakteriämie in 84% nach Exzision von 2 oder mehr Zähnen, in besonderen Fällen, z. B. nach schwierigen und langdauernden Extraktionen, nach kieferchirurgischen Eingriffen usw. in 93% vorhanden (436). Auch die Art der Anaesthetie soll Häufigkeit und Massigkeit des Bakterieneinbruches beeinflussen. Adrenalinzusatz zum Lokalanaestheticum reduziert die Bakteriämie durch lokale Gefäßkonstriktion (153). Die Schleimhautinfiltration ist nur in 6,5%, die Leitungsanästhetie in 15% von einer Bakteriämie gefolgt (73). Bei allgemeiner Narkose sind positive Blutkulturen am häufigsten (405).

Nach Tonsillektomien sind Bakteriämien ebenfalls in einem beachtlichen, mit den Zahnextraktionen verglichen aber kleineren Prozentsatz nachgewiesen worden, z. B. nach ELLIOTT (152) in 38%, nach RHODES u. Mitarb. (451a) in 28% bei Anlegen der Blutkulturen unmittelbar postoperativ. Die Viridans-Streptokokken werden zahlenmäßig immer noch am häufigsten gefunden, der Anteil der hämolytischen Streptokokken (in erster Linie Gruppe A) ist aber deutlich höher als nach Zahnextraktionen (59, 211a u. a.).

Die Verhältnisse im *Intestinum* sind kaum erforscht. Genauere Kenntnis über die Bedingungen des Keimausbruches in das Blut (Portal-system oder Lymphbahnen unter Umgehung des Leberfilters?) sind uns nicht bekannt.

Experimentell gelang durch orale Verführung von anämolytischen Streptokokken an Hunde, deren Mitralklappen chirurgisch geschädigt wurden, die Erzeugung einer bakteriellen Endocarditis mit positiven Blutkulturen (297).

Dem Kliniker müssen die hier zitierten Prozentzahlen der spontan oder postoperativ auftretenden Keimstreuungen aus Mundhöhle, Rachen usw. und die weitgehende Kongruenz der aus Organen, Blut und bei Endocarditis isolierten Keimflora bewußt sein. Sie sind die Grundlage der heutigen pathogenetischen Vorstellung über die subakute bakterielle

Endocarditis. Es sei aber nicht verschwiegen, daß viele dieser [ungelöste Probleme der Herdinfection (59a) tangierenden] Fragen ihrer vollständigen Klärung harren. Auch sind noch erhebliche methodische Schwierigkeiten zu überwinden. Bei den in ruhenden oder traumatisierten Herden und im Blut nachgewiesenen Erregern sind unbedingt Typisierungen nach einheitlichen Kriterien zu verlangen, um sicher zu entscheiden, ob die im Blut oder in den Klappen vorhandenen Keime tatsächlich den angeschuldigten Infektionsherden entstammen. Bislang sind die neueren Erkenntnisse der Streptokokken-Differenzierung der Focus-Bakteriologie, von einigen Ausnahmen abgesehen (59, 211a, 442, 443, 492), kaum nutzbar gemacht worden. Einen wesentlichen Beitrag zur Aufhellung der klinischen Bedeutung der Fokalinfection (ohne zusätzliche operative Traumatisierung) könnte u. E. die Durchführung von Blutkulturen bei einer ausreichenden Zahl von Exploranden mit gesicherten „ruhenden“ Fokalinfectionen und bei einer gleichen Zahl von Exploranden, bei denen solche Herde mit größtmöglicher Sicherheit ausgeschlossen worden sind, erbringen.

c) Klinische Beobachtungen über die Herkunft der Erreger

Immer wieder wird beobachtet, daß der Krankheit Eingriffe in der Mundhöhle (Zähne), im Rachen usw. oder andere Vorkrankheiten vorausgegangen sind. Genauere oder größere Zahlenangaben sind, obschon diese Möglichkeit in den Lehrbüchern regelmäßig erwähnt wird, aber nicht häufig.

Zahnherde

Nach PRESSMAN (436) traten 65% aller Lenta-Fälle im Anschluß an Zahnextraktionen auf. Nach FARMER (154), OGLESBY u. Mitarb. (404) stehen etwa 10% der Lenta-Erkrankungen in Beziehung zu Zahnbehandlungen, nach RHOADS (451) etwa 20%. In 6 von 92 Fällen von BARNFIELD (27) wurde zu Beginn der Erkrankung eine Zahnextraktion durchgeführt. Nach HOBSON und JUUL-JENSEN (242a) war nicht einer ihrer 43 Patienten mit einer Viridans-Lenta Totaledentat, und 7mal entwickelte sich der initiale Schub im unmittelbaren Gefolge einer Zahnextraktion; Rezidive traten bei keinem Kranken, dessen Zähne extrahiert waren, aber in 5 Fällen, bei welchem sie belassen wurden, auf.

In 16 eigenen Fällen (9%) stand eindeutig eine Zahnextraktion bzw. die Behandlung eines Granuloms oder einer dentogenen Osteomyelitis mandibulae (2 Fälle), welche bei vorbestandener Klappenläsion ohne antibiotische Prophylaxe durchgeführt worden waren, am Anfang der Endocarditis. Bei der engen zeitlichen Folge scheint für diese Fälle der Zusammenhang gesichert. Zahngranulome wurden in 52 Fällen (30%) röntgenologisch festgestellt. Da nicht bei allen Patienten Zahnaufnahmen gemacht wurden, ist ihr effektives Vorkommen sicher noch größer. Leider ist nur 12mal der Erreger in den sanierten Granulomen nachzuweisen versucht worden, wobei 6mal *Streptococcus viridans*

(α -Hämolyse), 5mal *Streptococcus anhaemolyticus* (γ -Hämolyse) und 1mal *Staphylococcus albus haemolyticus* gefunden wurde. 10mal war der Erreger, allerdings ohne Typendifferenzierung, im Blut und im Granulom identisch. Eine Diskrepanz fand sich nur im Falle mit Staphylokokken. Einmal waren die Blutkulturen negativ bei Viridans-Befall zahlreicher Zahngranulome.

Die Bedeutung von Zahnherden für den Krankheitsablauf wird z. B. durch folgende interessante Beobachtung belegt.

Im Januar 1947 erkrankte ein 46jähriger Mann mit vorbestandener rheumatischer Aorteninsuffizienz an einer typischen Endocarditis lenta (*Streptococcus viridans*), Behandlung mit Penicillin und Sulfonamiden. April 1947 Rezidiv; wiederum Nachweis von *Streptococcus viridans* und Penicillin-Sulfonamidbehand-

konnten. Seither asymptomatisch.

Wenn auch nur in 9% unseres Beobachtungsgutes anamnestische Zusammenhänge mit Zahnaffektionen vorliegen, scheint uns die auffallend hohe Zahl (minimal 30%) der Patienten, bei welchen gleichzeitig Zahngranulome bestehen, doch sehr bemerkenswert. Die Konsequenz ist das dringende Postulat, daß Patienten mit rheumatischen oder kongenitalen Vitien bei Zahnextraktionen, Wurzelbehandlungen usw. unbedingt antibiotisch wirksam abgeschirmt werden müssen. Sulfonamide und lokale Desinfektion sind nutzlos. Eine allgemeine antibiotische Prophylaxe allein vermag die postoperative Bakterienstreuung, vor allem aber die bakterielle Besiedlung der Klappen zu verhindern oder zu vermindern (92, 197, 242, 242a, 434—436, 451 u. a.).

Tonsillen

Ihre Bedeutung ist zahlenmäßig aus verschiedenen Gründen schwierig zu fassen. Aus der Literatur sind uns lediglich allgemeine Hinweise, aber keine zahlenmäßigen Belege bekannt. Die Beurteilung der ja bei vielen Menschen vorhandenen Tonsillitis chronica variiert in bezug auf ihre klinische Wertigkeit unter Umständen von Untersucher zu Untersucher. Die Annahme eines kausalen Zusammenhanges scheint uns erlaubt, wenn eine akute febrile Tonsillitis dem Ausbruch der Krankheit unmittelbar vorangeht. In unserem Material wurde nur 7mal (4%) Angina mit hohem Fieber, Halsschmerzen usw. zu Beginn der Krankheit angegeben. 34mal (20%) wurden die Tonsillen als sicher entzündet und derart verdächtig angesehen, daß sie entfernt wurden. In 2 Fällen ließen sich dabei in den entfernten Tonsillen und im Blut übereinstimmend anhämolytische Streptokokken nachweisen, in einem weiteren Falle war der Cutantest positiv.

Auch hier ein Beispiel 16jähriges Mädchen mit Kammerseptumdefekt, 1947 Viridans-Lenta; November 1954 und November 1955 Rezidiv, beide Male Nachweis von Viridans-Streptokokken. Die Patientin war sehr häufig Anginen unterworfen, und 1955 war die Lenta-Erkrankung unmittelbar nach einer heftigen Tonsillitis aufgetreten, so daß die sich schon lange aufdrängende Tonsillektomie nicht mehr aufgeschoben wurde. Seither ist die Patientin symptomfrei.

Klinisch sind bei der subakuten bakteriellen Endocarditis die Tonsillen als Streuherde demnach ebenfalls in Betracht zu ziehen und für die Tonsillektomie die gleichen prophylaktischen Maßnahmen wie bei der Sanierung von Zahngranulomen angezeigt. Die Tonsillen haben aber sicher geringere Bedeutung als die Zähne, für die Herdinfection im allgemeinen spielen dagegen die Mandeln wohl die größere Rolle (55).

Gegenüber den Zähnen und den Tonsillen treten andere Streuherde wie *Nasennebenhöhlen*, *Bronchiektasien*, *Gallenblase*, *Prostata* usw. in den Hintergrund. Viridans-Streptokokken sind seltener, andere Erreger (Enterokokken, Pneumokokken, Staphylokokken usw.) dagegen häufiger.

Wir beobachteten eine subakute Staphylokokken-Endocarditis bei einer chronisch eitrigen Sinusitis maxillaris (Spülflüssigkeit ebenfalls Staphylokokken). In einem anderen Falle fanden sich anhämolytische Streptokokken im Blut und in der Spülflüssigkeit eines latent chronisch-entzündeten Sinus maxillaris. Gesamthaft bestanden Sinusitiden in 5 der 172 Fälle.

Beide Fälle von subakuter Pneumokokken-Endocarditis entwickelten sich interessanterweise nach Frakturen des Felsenbeins, und zwar mit einer Latenz von 3 bzw. 5 Wochen.

Ob die in der Initialphase von 6 Fällen angegebenen Infekte der Luftwege (Bronchitis mit eitriger Expektoration, Grippe, Bronchopneumonien) Ausgangs-herd oder Frühmanifestation der Erkrankung waren, ist nicht sicher zu entscheiden, indem nicht selten auch sonst Husten, Auswurf usw. angegeben werden. In den klassischen Beschreibungen wurde aber oft auf den Beginn der Erkrankung mit Pneumonien hingewiesen. Vor den Antibiotica waren die lobären Pneumonien auch Ausgangspunkt von Pneumokokken-Endocarditiden.

Unter den Erkrankungen des Verdauungssystems haben die Gallenwegsentzündungen die größte Bedeutung. Bei 3 Viridans-Endocarditiden bestanden deutliche Symptome eines chronischen Gallenwegsinfektes, 2mal gelang der Nachweis von Viridans-Streptokokken in der Galle.

Bei einem dieser 2 Fälle ging eine chronische Cholangitis mit subakuten Exacerbationen und Ikterus voraus, in deren Verlauf plötzlich eine Aorteninsuffizienz festgestellt wurde. Die Patientin verweigerte die Cholecystektomie, nachdem durch Penicillin- und Sulfonamid-Behandlung Besserung eintrat. Ein Jahr später kam es zu einem Rezidiv mit erneut positivem Viridans-Nachweis im Blut und in der B-Galle. Nach wiederum erfolgreicher Penicillin-Streptomycin-Behandlung war die Patientin schließlich mit der Operation einverstanden, bei der Cholecystektomie wurde eine chronische Cholecystitis mit zahlreichen kleinen Steinen gefunden. Die Patientin ist seit 1948 beschwerdefrei. In einem solchen Falle steht

die ätiologische Rolle des chronischen Gallenwegsinfektes außer Zweifel, in vielen anderen Beobachtungen ist ihre Bedeutung nicht so sicher zu beurteilen.

SCHOTTMÜLLER beschrieb bekanntlich die „Cholangitis lenta“, bei der er ebenfalls Viridans-Streptokokken nachwies. Mit Ausnahme der Gallen- und Lebersymptome selbst hat dieses Krankheitsbild viele gemeinsame Züge mit der Endocarditis lenta (chronisch-schleichender Verlauf, Status febrilis usw.)

Daß die bei 2 Fällen von subakuter Enterokokken-Endocarditis röntgenologisch nachgewiesene Dickdarm-Divertikulose (in 1 Fall mit entzündlichen Symptomen) Ausgangsherd der Erkrankung war, ist möglich, kann aber nicht näher bewiesen werden.

In 2 Fällen konnten gleichzeitig Enterokokken aus dem Blut und dem Urin gezüchtet werden. Es ist nicht anzunehmen, daß Enterokokken hier einfach durch die Nieren ausgeschieden wurden, weil nach früher zitierten Untersuchungen (33) das Keimfilter der Nieren sehr gering ist und in beiden Fällen klinisch eine länger dauernde Harnwegsinfektion bei Hydronephrose und eine subakute Cystopyelonephritis vorangegangen waren. In einem Falle mit positiver Blutkultur auf *Streptococcus anhaemolyticus* hatte sich 5 Wochen vor der Hospitalisation ein rezidivierender Prostata-Absceß spontan entleert (Erreger unbekannt). In einem anderen Falle bestätigte der Urologe das Vorliegen einer Prostatitis, *Streptococcus non haemolyticus* wurden im Prostatasekret und in den Blutkulturen nachgewiesen. In 2 weiteren Fällen mußte die ätiologische Bedeutung einer klinisch diagnostizierten Prostatitis offengelassen werden, da die Endocarditis abakteriämisch verlief und keine Prostatasekretkulturen vor Einleitung der antibiotischen Behandlung angelegt worden waren.

Die seltenen Fälle von *Proteus*-Endocarditis sind fast alle auf Infektion des Urogenitalsystems und besonders auf chirurgische Eingriffe in diesem Gebiet (Cystoskopie, Prostataresektion, Katheter usw.) zurückzuführen.

Ein illustratives Beispiel hierfür bietet der Fall eines 68jährigen Mannes, welcher nach Einlegung eines Dauerkatheters an einer Aortenklappen-Endocarditis mit Herzinsuffizienz und Embolen verstarb. Als Erreger konnte im Urin und kurz vor dem Exitus auch im Blut *Proteus* gezüchtet werden. Die Diagnose wurde verpaßt und eine adäquate Therapie (*Proteus*!) nicht durchgeführt.

Es ergibt sich aus solchen und anderen Beobachtungen, daß das sog. „Katheterfieber“ nicht nur als Folge einer lokalen Infektion, sondern vielmehr einer transitorischen Bakteriämie gedeutet werden muß. In verschiedenen Fällen wurden vor Enterokokken-, *Proteus*-, *Pyocyaneus*-, *Coli*- usw. Endocarditiden banale Harnwegsinfekte beobachtet oder kleine urologische Eingriffe vorgenommen (372, 381 u. a.). Selbstverständlich ist in solchen Situationen eine antibiotische Prophylaxe ebenso angezeigt wie bei Zahnextraktionen, Tonsillektomien usw..

wobei aber unbedingt auch gegen die gramnegative Flora abgeschirmt werden muß (Penicillin mit Streptomycin kombinieren, Breitpektrum-Antibiotica)

Zahlenmäßig sind, wie erwähnt, neben den Streptokokken die *Staphylokokken* die wichtigsten Erreger. In 2 der 5 *Staphylokokken-Endocarditiden* erschien der Zusammenhang mit einer Pyodermie sicher, indem *Staphylokokken* gleichzeitig im Blut und in einem superinfizierten *Ulcus cruris* bzw. in chronisch rezidivierenden Furunkeln nachweisbar waren; Interessanterweise wurden aber in 4 weiteren Fällen von *Staphylokokken-Infektionen* (*Panaritium*, rezidivierende Furunkel, *Glutealabsceß*, *Osteomyelitis* der Wirbelsäule) aus dem Blut nicht etwa *Staphylokokken*, sondern *Streptokokken* gezüchtet. Offenbar waren durch die *Endocarditis* die Abwehrkräfte des Organismus derart geschwächt, daß weitere Infektionen angehen konnten.

Bei *Toxicomanen*, welche sich ohne aseptische Kautelen Narkotica spritzen, sind ebenfalls bakterielle *Endocarditiden*, und zwar meistens infolge *Staphylokokken*, beschrieben (259, 355).

Fassen wir zusammen, so ließen sich Eintrittspforte oder Streuherd der bakteriellen *Endocarditis* in etwa einem Drittel der Fälle mit wünschbarer Sicherheit abklären. In mehr als der Hälfte bestanden Anhaltspunkte für einen Streuherd, ohne daß die Relation zur *Endocarditis* näher belegt werden konnte. Der Kliniker wird aber im allgemeinen die Beseitigung auch solcher nur fraglicher oder wahrscheinlicher Foci nicht unterlassen, um so mehr diesen auch für andere als nur für bakterielle Klappen-Entzündungen Bedeutung zukommen kann.

II. Prädisponierende Faktoren

Eine Reihe besonderer Voraussetzungen erleichtert das Angehen der subakuten bakteriellen *Endocarditis*.

1. Erworbene Kardiopathien, insbesondere Klappenfehler

In der Regel entwickelt sich die Krankheit an geschädigten oder hämodynamisch besonders belasteten Klappen, wenn auch der Befall normaler Klappen in einer Minderzahl sicher vorkommt. Die Angaben des Schrifttums, wonach 10—20% der rheumatischen Vitien an bakterieller *Endocarditis* erkranken, haben wir bereits erwähnt (S. 8).

Tabelle 7 gibt eine Übersicht der in unserem Beobachtungsgut vorbestandene Kardiopathien. Nur in 20 Fällen (12%), bei den Männern etwas häufiger als bei den Frauen, bestanden keine Anhaltspunkte für irgendein vorbestandenes Herzleiden (sog. *primäre subakute bakterielle Endocarditis*). In 152 Fällen (88%) mußte eine kardiale Präposition irgendwelcher Natur angenommen werden. Unter diesen 152 Kranken fanden sich 116 rheumatische Klappenfehler (67%),

Tabelle 7. *Natur der vorbestandenen Kardiopathie*

	Männer (120)	Frauen (52)	Total (172)
A Vorbestandene Kardiopathie . .	104 (87%)	48 (92%)	152 (88%)
Rheumatische Vitien	83 (69%)	33 (63%)	116 (67%)
Kongenitale Vitien	10 (8%)	11 (17%)	19 (11%)
Hypertonie, Myodegeneratio cordis, Aortensklerose usw	11 (9%)	4 (11%)	17 (10%)
B Keine vorbestandene Kardiographie	16 (13%)	4 (8%)	20 (12%)

In Klammern: abgerundete Prozentzahlen für die 120 Männer, 52 Frauen und die gesamten 172 Fälle.

Erstaunlich ist der relativ hohe Anteil nicht rheumatisch bedingter vorbestandener Kardiopathien (17 Fälle, 10%) Es handelte sich dabei meist um ältere Patienten mit Hypertonie oder arteriosklerotischen

Tabelle 8 *Durchschnittsalter (im Zeitpunkt der Hospitalisation) der einzelnen Patientengruppen mit und ohne vorbestandener Kardiopathie*

Rheumatische Vitien	43 Jahre
Kongenitale Vitien	28 Jahre
Hypertonie, Aortensklerose, Myodegeneratio cordis	59 Jahre
Primäre subakute bakterielle Endocarditis	46 Jahre
Durchschnittsalter aller 172 Patienten	43 Jahre

Gefäß- und Herzveränderungen, LIBMAN und FRIEDBERG (332) und RIBBERT (452) erwähnen die Arteriosklerose ausdrücklich als prädisponierendes Moment, geben aber keine Zahlen.

Wir fanden für diese Fälle keine wesentlichen Unterschiede bezüglich Verlauf, klinischer Symptomatologie und isolierter Erreger, abgesehen vom höheren Erkrankungsalter und den damit verbundenen Komplikationen (Tabelle 8) und dem häufigeren Befall der Aortenklappen (Tabelle 9)

Tabelle 9 *Klappenbefall bei den 17 Fällen mit vorbestandener, nicht rheumatischer oder kongenitaler Kardiopathie (Hypertonie, Aortensklerose, Myodegeneratio cordis)*

	Männer (11)	Frauen (6)	Total (17)
Mitralklappen	4	2	6
Aortenklappen	7	4	11

Über die Natur der 116 rheumatischen Vitien orientiert Tabelle 10 In die Augen springend ist die seit langem bekannte *Prädilektion des linken Herzens*, in dem klinisch nie eine rechts-

seitige Lokalisation vermutet worden ist Autopsisch wurden aber einmal Auflagerungen auch an der Tricuspidalis gefunden Die *Mitralsuffizienz* ist bei den Frauen und im Gesamtmateriel am häufigsten, die *Aorteninsuffizienz* figuriert bei den Männern an erster, im Gesamtmateriel an zweiter Stelle Auch in Kombination mit andern Klappenfehlern dominiert die *Mitralsuffizienz* (79 aller 116 Fälle, 31 der 33 Frauen und 48 der 83 Männer) und ist die *Aorteninsuffizienz* das zweithäufigste

Vitium (57 aller 116 Patienten, 9 der 33 Frauen, 28 der 83 Männer)
Reine Mitralklappenstenosen lagen nie vor [s. auch FULTON und LEVINE (178),
LIBMAN und FRIEDBERG (332), WALLACH u Mitarb (553)] Dagegen hat

Tabelle 10 *Natur der vorbestehenden rheumatischen Klappenfehler (116 Fälle)*

	Männer (93 Fälle)		Frauen (33 Fälle)		Total (116 Fälle)	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Mitralklappeninsuffizienz	22	26	15	45	37	32
Aortenklappeninsuffizienz	25	30	—	—	25	22
Aorten- + Mitralklappeninsuffizienz	9	11	6	18	15	13
Komb Mitralklappenstenose	6	7	9	27	15	13
Aortenklappenstenose	6	7	—	—	6	5
"	4	5	—	—	4	4
"	4	5	—	—	4	4
"	2	2	—	—	2	2
Komb Aortenklappenstenose	3	—	1	—	4	4
Aortenklappeninsuffizienz + Mitralklappenstenose	1	—	2	—	3	3
Aortenklappenstenose + Mitralklappeninsuffizienz	1	—	—	—	1	1

diese als kombiniertes Mitralklappen- oder als kombiniertes Mitralklappen-Aortenklappen-
vitium in total 25 Fällen (12 der 33 weiblichen und 13 der 83 männ-
lichen Patienten) bestanden. Kombinierte Aorten- und Mitralklappen-
vitien bildeten die Grundlage der bakteriellen Besiedlung in total 30 Fällen,
die reine Aortenklappenstenose bei 6 und das kombi-
nierte Aortenklappen- bei 3 Männern, aber nie bei Frauen. Die bekannte

Tabelle 11 *Klappenlokalisation der primären
subakuten bakteriellen Endocarditis (20 Fälle)*

	Männer	Frauen	Total
Mitralklappen	2	3	5
Aortenklappen	13	1	14
Aorten- und Mitralklappen	1	—	1

Prädisposition der Aortenklappenfehler beim männlichen Geschlecht und der Mitralklappenfehler beim weiblichen Geschlecht wiederholen sich demnach auch für die subakute bakterielle Endocarditis

insuffizienz, aber mit einer Aortenklappeninsuffizienz auf. Die Ursache des seltenen Vorkommens bei reiner Mitralklappenstenose ist ungeklärt.

Die primäre subakute bakterielle Endocarditis (Häufigkeit 12%) zeigt eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts (16 der 120 Männer, 4 der 52 Frauen) und der Lokalisation an den Aortenklappen (Tabelle 11)

Klinische Unterschiede zur sekundären bakteriellen Klappenbesiedlung bestehen sonst kaum (314a, 479). In der Nachkriegszeit wurden diese Fälle („abakteriämische Nachkriegsendocarditis“) gehäuft beobachtet. Ihre Prognose ist in unserem Krankengut, im Gegensatz zu den Beobachtungen aus der Nachkriegszeit, eher etwas günstiger (S 139).

Diagnostisch ist im Initialstadium die primäre subakute bakterielle Endocarditis u. U. eine Knacknuß, da sie ohne Herzgeräusch beginnen kann. So zeigten bei Spitaleintritt 7 Fälle (4%) einen unverdächtigen Auskultationsbefund, und erst im Verlaufe der Beobachtung trat schließlich doch noch ein Geräusch auf, so daß kein Zweifel mehr an der Diagnose bestand.

Die Assoziation von akuter rheumatischer Endocarditis mit einer Lenta-Endocarditis (206) wird später diskutiert. Sie ist möglich, aber selten. Nur in einem unserer 172 Fälle hatte sich die Lenta-Sepsis auf eine aktive rheumatische Herzkrankheit aufgepfropft.

2. Kongenitale Herzfehler

Tabelle 12 orientiert über die 19 Fälle mit kongenitalen Vitien. Fast die Hälfte fällt auf Kammerseptumdefekte und ungefähr ein Viertel auf die Aorta bicuspidalis („Zweizipfligkeit der Aorta“).

Tabelle 12. *Natur der 19 Fälle von subakuter bakterieller Endocarditis bei kongenital mißgebildetem Herzen*

	Männer (10 Fälle)	Frauen (9 Fälle)	Total (19 Fälle)
Kammerseptumdefekt	5	4	9
Aorta bicuspidalis (autopsisch)	3	1	4
Aorta bicuspidalis (keine Autopsie)	1	—	1
Aortenstenose	—	2	2
Offener Ductus Botalli	—	1	1
Vorhofseptumdefekt + Pulmonalstenose	—	1	1
Situs inversus + Mißbildung der Aorta (keine Autopsie)	1	—	1

Die Kammerseptumdefekte werden auch von GELFMAN und LEVINE (183) (42% der über 2 Jahre alten Patienten mit Ventrikelseptumdefekt bzw. 57% der über 2 Jahre alten Patienten mit unkompliziertem Morbus Roger) und von ABBOTT (1—3) am häufigsten gefunden. Dagegen steht nach LIBMAN und FRIEDBERG (332) und nach LANGE und MUNDT (313) der offene Ductus Botalli an erster Stelle.

Die Aorta bicuspidalis wird meist als kongenitale Klappenanomalie betrachtet; sie kann aber auch das Endstadium eines entzündlichen Klappenprozesses sein (59, 206, 302, 475). Klinisch sind die Träger dieser Anomalie meist asymptomatisch und zeigen gelegentlich nicht einmal ein Geräusch. In andern Fällen besteht der Befund einer Aorteninsuffizienz, welche dann angesichts der stummen Anamnese, bei Kindern usw. als angeboren beurteilt werden muß. Es ist deshalb nie aus-

zuschließen, daß sich eine aortal lokalisierte, sog. primäre subakute bakterielle Endocarditis doch sekundär auf eine klinisch stumme Aorta bicuspidalis aufgepfropft hat. Nach FURLONG (179) ist sie die häufigste Anomalie unter den Lenta-Fällen der kongenitalen Vitien. Nach KOLETSKY (302) war bei 8 von 50 Fällen mit Aorta bicuspidalis eine bakterielle Besiedlung nachweisbar (Sektionen), und 6—12% der bakteriellen Endocarditiden überhaupt sollen bicuspidale Aorten befallen!

Wir haben eine Aorta bicuspidalis in 4 Fällen autopsisch gesichert. Bei einem 21jährigen Patienten bestand klinisch eine Aorteninsuffizienz, die bei stummer Vorgeschichte als kongenital bzw. Aorta bicuspidalis aufgefaßt wurde, ebenso bei einem 19jährigen Burschen mit multiplen Organmißbildungen und Imbezillität (Exitus zu Hause, keine Sektion).

Die subakute bakterielle Endocarditis war zum mindesten früher eine nicht so seltene Komplikation der Aortenisthmusstenose, der isoherten oder mit anderen Anomalien (Fallotsche Tetralogie) kombinierten Pulmonalstenose, der Atresie der Tricuspidalklappen, der kongenitalen Aortenstenose. Eine ausgesprochene Rarität ist sie dagegen beim Vorhofseptumdefekt.



Die Klinik dieser Fälle wird S 96 besprochen. Ihr Erkrankungsalter ist niedriger (Tabelle 8). Das weibliche und männliche Geschlecht sind ungefähr gleichmäßig befallen. Entsprechend den anatomischen Verhältnissen finden sich die bakteriellen Vegetationen häufig im rechten Herzen. Diese beschränken sich aber keineswegs auf die Mißbildung selbst, sondern treten z. B. auch in der Pulmonalarterie beim offenen Ductus Botalli, an den Pulmonal- oder Mitralklappen beim Kammerseptumdefekt, an den Aortenklappen bei der Aortenisthmusstenose usw. auf.

Die kongenitalen Vitien, die bis anhin im allgemeinen etwa 5—15% aller Lenta-Fälle ausmachten, werden als prädisponierender Faktor in Zukunft möglicherweise an Bedeutung verlieren, weil heute vielfach die abnormen hämodynamischen und anatomischen Verhältnisse operativ korrigiert und damit auch die besonders günstigen Voraussetzungen zur bakteriellen Besiedlung beseitigt werden können.

3. Arteriovenöse Aneurysmen

Wir selbst verfügen über keinerlei eigene Beobachtungen von subakuter bakterieller Endocarditis bei arteriovenösem Aneurysma. Es ist aber eine beachtliche Zahl erworbener (Kriegsverletzungen!) oder

kongenitaler arteriovenöser Aneurysmen bzw. Fisteln im kleinen oder großen Kreislauf mit bakterieller Endarteriitis und Endocarditis mitgeteilt worden (69, 94, 105, 106, 220, 225, 246, 250, 280, 346, 417, 431, 493, 507, 530, 543, 570 u a)

Für Prophylaxe und Therapie solcher Fälle ist die chirurgische Behandlung von entscheidender Bedeutung (S 127)

Die arteriovenösen Aneurysmen sind durch die Experimente von LILLEHEI u Mitarb (338—342) besonders aktuell geworden (s. auch S 44). Diese Autoren legten bei Hunden arteriovenöse Fisteln an, waren diese von einer bestimmten Größe und hatten sie eine ausreichende Zeit bestanden, entwickelte sich spontan eine subakute bakterielle Endocarditis, welche durch intravenöse Bakterieninjektion noch beschleunigt werden konnte. Auffälligerweise war dabei die Fistel selbst oft frei, während die Klappen typische Veränderungen aufwiesen. Offenbar kommt der gesteigerten hämodynamischen Belastung durch den extrakardialen Shunt allein schon eine erhebliche prädisponierende Wirkung zu. In gleiche Richtung weisen die Experimente von RABENS (440)

4. Herzoperation

Im Zeitalter der Herzchirurgie ist es wohl nicht erstaunlich, daß bakterielle Endocarditiden auch nach operativen Eingriffen im Herzen und an den Klappen selbst vorkommen. Solche Beobachtungen sind nach Mitralcommissurotomien (16, 20, 70, 108, 243a, 415, 529), nach Anastomosenoperationen bei Fallotscher Tetralogie (258, 568), nach Pulmonal- und Aorten-Valvulotomien (407a, 529) oder sogar nach einfachem Herzkatheterismus (565) gemacht worden. Meist handelt es sich um verschleppte penicillinresistente Spital-Staphylokokken. Der Verlauf ist dementsprechend akuter und schwerer. Angesichts der sehr großen Zahl der heute auf der ganzen Welt durchgeführten Herzoperationen und -katheterisierungen haben diese seltenen Beobachtungen kaum klinische Bedeutung.

5. Lues

Die bakterielle Besiedlung einer metaluischen Gefäß- und Herzkrankung galt schon in früheren Zeiten, in denen die Syphilis noch nicht so selten war wie heute, eher als Ausnahme (FULTON und LEVINE (178) 9 von 111 Fällen; CHRISTIAN (83) 4 von 150 Fällen). Mehrmals wurde auch gleichzeitig eine Kombination von luischen und alten rheumatischen Klappenschaden gefunden (4, 178, 301), wobei die Bakterien sich gewöhnlich an den rheumatischen Läsionen implantierten. Daß diese Fälle seit jeher selten waren, hängt vielleicht mit den besonderen anatomischen Verhältnissen zusammen, liegt doch bei der Lues weder eine echte, valvuläre Endocarditis noch eine verruköse Klappenveränderung vor, an denen die Bakterien besonders leicht haften.

Aufschlußreich ist eine kürzlich veröffentlichte Statistik von ACEVES u Mitarb. (4) aus dem Kardiologischen Institut von Mexiko. Es von 100 zwischen 1944 und 1950 untersuchten Lueschen Mesaaortitiden und 45 der gleichzeitig beobachteten

476 rheumatischen Aortenfehlern erkrankten an bakterieller Endocarditis. Diese wäre demnach ungefähr gleich häufig bei lueschen und rheumatischen Aortenfehlern!

Die Endocarditis lenta verursacht in gewissen Fällen unspezifisch positive Lues-Reaktionen im Serum (S 89).

6. Stress

Die nach dem 1 und 2 Weltkrieg in vielen kriegsbetroffenen Ländern beobachtete starke zahlenmäßige Zunahme der Endocarditis lenta, besonders bei Männern, Kriegsteilnehmern, -gefangenen und -verletzten wurde u a auf excessive körperliche und seelische Belastungen, Überbeanspruchungen verschiedenster Natur usw („Stress“) zurückgeführt (14, 31, 57, 59, 63, 76, 104, 191, 228, 234, 283, 291, 332, 515, 516, 526, 527, 546 u a). Die Objektivierung dieser pathogenetischen Zusammenhänge ist aus verständlichen Gründen schwierig oder unmöglich. Die Annahme ist aber naheliegend, daß diese Momente tatsächlich direkt oder indirekt zur Häufung der Lenta-Endocarditis in jenen Jahren beigetragen haben, um so mehr schon nach dem 1 Weltkrieg ähnliche Beobachtungen gemacht worden waren (31, 104 u a).

Daß hierbei die Aortenlokalisation zahlenmäßig stark überwiegt, erklären LIBMAN und FRIEDBERG (332) dadurch, daß Männer mit den leichter erkennbaren Mitralfehlern a priori ausgemustert, dagegen solche mit Aortenfehlern (inklusive Aorta bicuspidalis) militärisch eingezogen werden.

Ebenfalls aus ehemaligen Kriegsländern stammt die Angabe häufiger schwerer Infektionskrankheiten, besonders von Malaria, Typhus, Fleckfieber usw in der Anamnese dieser Kranken. Auch wurde die Frage aufgeworfen, ob eventuell die zahlreichen Schutzimpfungen sensibilisierend gewirkt haben, ähnlich den Tierexperimenten, bei denen sich durch Vaccination und nachfolgende Keiminjektion (167) oder durch Immunisierung (42, 549) eine Endocarditis entwickelte (s auch Kapitel „Experimentelle Endocarditis“).

7. Schwangerschaft und Puerperium

Da es gelegentlich auch während einer normalen Geburt zur transitorischen Bakteriämie kommt, wurde im Zusammenhang mit vereinzelten klinischen Beobachtungen die Meinung vertreten, Schwangerschaft und Geburt wurden das Auftreten der subakuten bakteriellen Endocarditis begünstigen (63, 110, 118 u a). Liegt im Wochenbett oder bei einem septischen Abort eine manifeste Infektion vor, ist bei Klappenbesiedlung im allgemeinen aber eine akute bakterielle Endocarditis zu beobachten. Heute sind diese Infektionen sehr selten geworden.

Unseres Erachtens ist das Auftreten der Krankheit in graviditate meist Koincidenz. Wir selbst beobachteten nur 2 Fälle bei total 52 Frauen, was kaum über das Zufällige hinausgeht.

Die Prognose bei Graviden ist nicht schlechter als bei Nichtgraviden (82, 118, 288, 359, 377). Interruptio und Sterilisation sind dank der Antibiotica kaum mehr indiziert und in erster Linie vom Funktionszustand des Herzens abhängig zu machen

8. Alter und Geschlecht

Theoretisch tritt eine subakute bakterielle Endocarditis in jedem Alter auf. Das Frequenzmaximum wird gewöhnlich in der 3 bis 4. Dekade gefunden. Im Kindes- und im hohen Alter ist sie selten. Der

Tabelle 13 Verteilung der 172 Patienten auf die einzelnen Altersgruppen

	10—19 Jahre	20—29 Jahre	30—39 Jahre	40—49 Jahre	50—59 Jahre	60—69 Jahre	über 70 Jahre
Frauen (52 Fälle)	8	14	8	6	12	3	1
Männer (120 Fälle)	2	18	19	23	35	15	8
Total (172 Fälle)	10	32	27	29	47	18	9

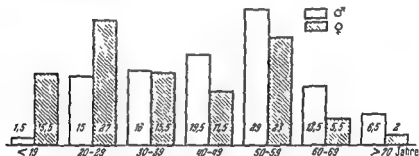


Abb. 1. Prozentuale Verteilung der Häufigkeit nach Geschlecht und Alter in 172 Fällen von subakuter bakterieller Endocarditis (120 Männer und 52 Frauen)

Kliniker ist sich aber im allgemeinen zu wenig bewußt, daß sie auch bei Greisen vorkommt und dabei oft atypisch verläuft (S. 96). Tabelle 13 und Abb. 1 demonstrieren die zahlenmäßige und prozentuale Verteilung unseres Krankengutes nach Altersgruppen und Geschlecht.

Es ergeben sich Frequenzmaxima für die Männer und das Gesamtmaterial zwischen 50 und 59 Jahren und für die Frauen zwischen 20 und 29 Jahren. Unser ältester Patient (Arteriosclerosis universalis und Hypertonie) war ein Mann von 81 Jahren, unser jüngster ein Mädchen von 10 Jahren (Ventrikelseptumdefekt). Das Durchschnittsalter im Zeitpunkte der Erkrankung beträgt 46 Jahre für Männer (15—81 Jahre), 36 Jahre für Frauen (10—76 Jahre), und 43 Jahre für beide Geschlechter. Auffällig sind das wesentlich jüngere Erkrankungsalter der Frauen und die große Zahl der Männer über 50 Jahre. Diese Altersverteilung beeinflusst wahrscheinlich auch die unterschiedliche Prognose der beiden Geschlechter (S. 132).

Im allgemeinen erkranken Männer wesentlich häufiger als Frauen, wenn auch einige Autoren eine gleichmäßige Verteilung der Erkrankungsziffer auf beide Geschlechter angeben. In unserem Krankengut (Abb. 1, Tabelle 13) ist die Prädisposition der Männer sehr ausgesprochen.

9. Vorkrankheiten und Operationen

Diese sind im Kapitel „Herkunft der Erreger“ (S. 27 ff.) in ihrer pathogenetischen Bedeutung näher besprochen worden. Stichwortartig werden als besonders wichtig hier wiederholt Zahnextraktion, Tonsillektomie, Eingriffe im Urogenitaltrakt, Zahngranulome, Alveolarpyorrhoe, Infektionen der Rachen- und Respirationsorgane, akute und chronische Infekte der Harn-, Darm- und Gallenwege.

10. Verschiedenes

Es seien noch einige außergewöhnliche Beobachtungen aus der Literatur zitiert.

Eine Endocarditis lenta wurde z. B. bei einem 47jährigen Mann 20 Jahre nach einem Suicidversuch gefunden. Der Schußkanal konnte autopsisch rekonstruiert werden; als Ausgangspunkt der an den Aortenklappen lokalisierten Endocarditis wurde ein im paraaortalen Bindegewebe eingekapseltes Projektil betrachtet (264).

Im Anschluß an einen Myocardinfarkt kann sich eine subakute bakterielle Endocarditis an den Muralthromben (272, 392, 489) oder im infarzierten Myocardbezirk selbst (101, 385, 536) entwickeln. In anderen Fällen war diese indirekte Folge eines Myocardinfarktes, welcher zu einem Papillarmuskelabriß und einer Mitralsuffizienz, die später bakteriell befallen wurde, führte (318, 332).

III. Mechanismus der Klappeninfektion

Der genaue Mechanismus der bakteriellen Klappenbesiedlung, insbesondere der für die subakute bakterielle Endocarditis spezifischen Vorgänge, ist trotz intensiver Bearbeitung unter verschiedensten Gesichtspunkten (Experiment, Pathologie, Klinik, Immunologie usw.) und trotz vielen gesicherten Erkenntnissen in manchen Belangen auch heute noch umstritten. Ausgangspunkt pathogenetischer Überlegungen ist stets die Annahme einer hämatogenen Streuung von Bakterien gedrosselter Virulenz, welche sich unter besonderen geweblichen und immunologischen Bedingungen am Klappenapparat bzw. im Gesamtorganismus und in Funktion eines bestimmten Verhältnisses zwischen Pathogenität des Erregers und Abwehrreaktion des Makroorganismus am Endocard anzusiedeln vermögen. Die „Anfänge“ vor allem sind uns unbekannt, und wenn wir sie einmal vor Augen hätten, könnten wir wohl nicht sagen, ob sich daraus tatsächlich eine subakute bakterielle Endocarditis entwickeln würde. Experimentelle pathologische und klinische Beobachtungen sollen dazu dienen, die Entstehung der Krankheit entsprechend unseren heutigen Kenntnissen zu skizzieren.

a) Experimentelle Befunde

Tierversuche haben wesentliche Aspekte der Pathogenese der Endocarditis im allgemeinen (die wir hier wegen ihrer großen Bedeutung absichtlich etwas näher besprechen) und der bakteriellen Endocarditis im speziellen erhellt. Das typische Bild der Endocarditis lenta konnte aber experimentell nie vollständig erzeugt werden.

Die tierexperimentellen Untersuchungen können methodisch in 3 Gruppen eingeteilt werden (für weitere Literatur verweisen wir auf BÖHMIG und KLEIN (59), LAPLANE und TOURNIER (314) und STAEMMLER (524a)).

1 Erzeugung einer bakteriellen Endocarditis durch intravasculäre Injektion von Bakterien und mechanische Schädigung der Klappen.

2 Erzeugung einer bakteriellen Endocarditis durch intravasculäre Injektion von Bakterien kombiniert mit Vorbehandlungen zur Modifikation der allgemeinen oder lokalen Abwehr.

3 Injektion von Bakterien allein, ohne besondere Vorbehandlungen.

Die 1. Gruppe umfaßt die ältesten Versuche, welche z. T. bereits im letzten Jahrhundert ausgeführt worden sind. Sie bestehen im wesentlichen in mechanischen Klappenschädigungen durch chirurgische Eingriffe und gleichzeitiger oder nachfolgender intravenöser Injektion von anhamolytischen Streptokokken oder anderen relativ avirulenten Erregern (99, 240, 297, 314, 464 u. a.). Einen anderen Weg sind LILLENKIL u. Mitarb. (338—342) und RABENS u. Mitarb. (440) gegangen, die bei Hunden durch Schaffung von großen arteriovenösen Anastomosen (z. B. zwischen Aorta und Carot.) nach Injektion von Viridans-Streptokokken oder spontan bakterielle Endocarditiden erzeugen konnten. In diesen Versuchsanordnungen genugten offenbar die Erhöhung des Schlagvolumens und die damit verbundene erhöhte mechanische Klappenbelastung zum Angehen der bakteriellen Endocarditis, da die intravenöse Injektion von Bakterien nicht unbedingt notwendig war. Ein ähnlicher Mechanismus ist wahrscheinlich verantwortlich für das Zustandekommen einer bakteriellen Endocarditis durch Exposition der Tiere in große Höhen und nachfolgende Bakterieninjektionen (239).

In der 2. Gruppe werden die Versuchstiere durch besondere Maßnahmen vorbehandelt und damit in einen Zustand veränderter Abwehrlage gebracht, „sensibilisiert“, wodurch die nachfolgende Bakterienzufuhr („Erfolgsinjektion“) zur Keimhaftung auf den vorgeschädigten Klappen und zu reaktiven Entzündungen im Sinne einer polypösen Endocarditis führt. Diese Vorbehandlungen bestehen aus abgetöteten Kulturen von Bakterien, Histamin, etc. (125, 167, 261, 39, 609, 549 u. a.). II)

wurde dabei eine mesenchymale Aktivierung im subendothelialen Klappengewebe mit Gewebsauflockerung, Verquellung, Zellansammlung usw. beobachtet. BÖHMIG (59) faßt diese Veränderungen zusammen unter dem Begriff der „serösen Endocarditis“ (s. Weiteres darüber auch im Pathologie-Kapitel). Die eingespritzten Bakterien siedeln sich an derart veränderten Klappen besonders leicht an und führen je nach Verhältnis zwischen Virulenz und Resistenz zu verruköser, bakterienfreier oder ulceröser, bakterienhaltiger Endocarditis.

BÖHMIG und KLEIN (59) führten systematische Versuche bei mit Streptokokkenvaccinen, Pferdeserum, Pyryfer, Diphtherietoxin und Echinacin vorbehandelten Hunden durch. Nach einem Intervall verabreichten sie einzelnen Ver-

treten von Silberfibrillen und nur vereinzelt Degeneration von Endothelzellen. Eine vorhergehende Immunisierung mit Vaccinen und Lebendkulturen verhinderte die bakterielle Endocarditis nicht.

Diese histologischen Veränderungen wurden im Sinne RÖSSLE (459, 480) als „seröse Endocarditis“ und — wenn die Zwischenstufen bis zur subakuten bakteriellen Endocarditis auch nicht alle erfaßt werden konnten — als entscheidende erste Reaktion des Klappengewebes aller Endocarditiden überhaupt gedeutet. Von wesentlicher Bedeutung ist der Beginn im Subendothelium (59, 91, 122—125, 524a) als Reaktion des mesenchymalen Gewebes in den subendothelialen Endocardschichten infolge verstärkter resorptiver Beanspruchung des ganzen Speicher- und Uferzellsystems. Erst sekundär treten Endotheldefekte auf, die entweder wieder endothelisieren oder zu bakterieller Absiedlung und thrombotischen Auflagerungen führen.

Die 3. Gruppe experimenteller bakterieller Endocarditis basiert auf einzelnen oder wiederholten Bakterieninjektionen intravascular, intrakardial, intraabdominal allein und ohne weitere Vorbereitungen (9, 34, 42, 48, 91, 99, 120, 121, 314, 347, 370, 371).

Das größte Interesse erweckten dabei die grundlegenden Arbeiten von v. ALBERTINI und GRUMBACH (9, 10). Diese Autoren erzeugten in ausgedehnten Tierexperimenten (9) in 21% der Versuchstiere (613 Kaninchen) durch einmalige massive intravenöse Injektion von aus menschlichen Foci gezüchteten Streptokokken eine teils verruköse, teils polypöse, aber nie rein ulceröse Endocarditis. Die polypöse Form glich auch

Typ weitgehend der rheumatischen Endocarditis mit sterilen Klappen

(starke Organisationstendenz, keine Bakterien usw.) Alle Endocarditiden, auch die verrukösen, konnten bakteriell erzeugt werden und begannen mit einem Endotheldefekt (v. ALBERTINI und GRUMBACH schlossen daraus auf die einheitliche bakterielle Ätiologie der Endocarditiden

Die Experimente von CLAWSON (91) an Ratten mit intrakardial gespritzten abgetöteten oder lebenden Streptokokken (α - oder β -Hämolysen) zeitigten ebenfalls sowohl Klappenveränderungen vom Rheaumatyp als auch Bilder vom Lenta-Typ. Unterschiede zwischen Normaltieren (keine Vorbehandlung) und immunisierten Tieren (intraperitoneal oder subcutan mit Streptokokken vorbereitet, hoher Antikörpergehalt) waren in bezug auf das Auftreten einer sterilen oder bakteriellen Endocarditis nicht festzustellen.

In der 1. und 3. Gruppe experimenteller Endocarditiden ist das *primum movens* die bakteriell, toxisch, mechanisch usw. bedingte Endothelschädigung. Thrombotische Auflagerungen, produktive Entzündungsvorgänge usw. sind ihre Folgererscheinungen. Der Typus der Endocarditis hängt ab von Art, Quantität und Virulenz der Bakterien einerseits und Resistenz und Immunitätslage des Körpers andererseits (v. ALBERTINI, 8).

Überblickt man die experimentellen Ergebnisse, ist vorerst festzuhalten, daß mit verschiedensten Verfahren und mit allen der drei besprochenen Methoden eine subakute, dem Lenta-Typ des Menschen ähnliche bakterielle Endocarditis hervorgerufen werden kann. Gegenätzliche Ansichten bestehen aber über den Beginn der Endocarditis (endothelial oder subendothelial) und über die einheitliche Streptokokken-Genese der verrukösen und bakteriellen Endocarditis.

Aus den Tierversuchen kann allgemein gefolgert werden, 1. daß experimentell ohne präliminäre Klappenläsionen (d. h. am offenbar normergischen Tier) eine dem Lenta-Typ entsprechende Endocarditis erzeugt werden kann, und zwar mit relativ apathogenen, von Menschen stammenden Herdstreptokokken, deswegen braucht aber nicht jede Endocarditis bakteriell bedingt zu sein, 2. daß dabei nur in einem bestimmten, relativ kleinen Prozentsatz eine Endocarditis auftritt, 3. daß hamodynamische Überlastungen allein oder durch verschiedenste Vorbehandlungen lokal geschädigte oder sensibilisierte Klappen das Angehen einer bakteriellen Endocarditis wesentlich begünstigen, 4. daß der Beginn in den Versuchen v. ALBERTINI und GRUMBACH einem Endotheldefekt, also den Anfängen der menschlichen Endocarditis ulcerosa entsprach, aber nicht jede Endocarditis muß mit einem Endotheldefekt einsetzen; 5. daß ganz verschiedene Entwicklungen und Endresultate möglich sind, so daß auch beim Menschen keine sicheren Rückschlüsse auf die primäre Schädigung gezogen werden dürfen (gleiches Krankheitsbild

mit hochvirulenten Keimen bei immunisiertem Makroorganismus und mit virulenzgedrosselten Keimen bei normergischem Makroorganismus) Die einzelnen Endocarditisformen gehen fließend ineinander über (8)

Wie die tiereperimentellen Ergebnisse zum Verständnis der Pathogenese der Krankheit beim Menschen herangezogen werden können, soll nach Besprechungen der pathologischen und klinischen Gesichtspunkte diskutiert werden

b) Pathologische und klinische Beobachtungen

Wie erwähnt, ist die zur bakteriellen Besiedlung der Klappen führende Bakteriämie in der Regel kurz, diskontinuierlich und quantitativ gering. Nur ausnahmsweise ist sie von längerer Dauer und massiv. Die Phagocytose des reticuloendothelialen Systems (49, 59) und zweifellos auch die Blutbactericidie, welche wahrscheinlich bei wiederholten Streuungen durch Auftreten von Immunkörpern zunimmt, sorgen für ein rasches Verschwinden der relativ spärlichen und wenig pathogenen Erreger aus der Blutbahn. Für virulentere Keime ist die Verweildauer in der Blutbahn hingegen länger. Die valvuläre Besiedlung mit diesen relativ apathogenen und spärlichen Keimen wird durch vorbestehende, gewebliche Klappenschädigungen entscheidend begünstigt. Während diese im Experiment sehr vielfältig (entzündlich, traumatisch, allergisch usw.) sein können, sind sie beim Menschen in der Mehrzahl *narbig-rheumatisch* (eigene Beobachtungen in Tabelle 7: 67%), in der Minderzahl *kongenital* (11%) oder *degenerativ* (Arteriosklerose usw.) (10%). Die subakute bakterielle Endocarditis ist deshalb in der Regel ein *zweiphasiges Geschehen*. Eine *sekundäre Bakterienansiedlung virulenzgedrosselter Art* vollzieht sich auf einem geweblich umgebauten Klappenapparat in einem biologisch umgestimmten Makroorganismus und führt so zu stark gesteigerten, im Endergebnis aber — ohne exogene Unterstützung — doch erfolglosen Abwehrreaktionen (521a). Jede Klappenveränderung geweblicher Art begünstigt das Haftenbleiben von Keimen, die irgendwie ins Blut gelangen.

Sind die Keime zahlreicher oder virulenter, wird auch die *Besiedlung primär intakter Klappen* (12%) möglich. Die Endocarditis setzt dabei mit einem direkt bakteriell ausgelösten Endotheldefekt und mehr oder weniger tiefer Nekrose (9, 10, 452 u. a.) oder mit einer subendothelialen Reaktion (59, 90, 91, 122, 123, 508—510 u. a.), d. h. mit einer Aktivierung und Verquellung des subendothelialen Mesenchyms, ein. Diese „seröse Endocarditis“ wird von BÖHMIG (59) als Grundlage jeder weiteren Endocarditisentwicklung bezeichnet. Sie kann nach innen aufbrechen oder zum Endotheldefekt, zum Abscheidungsthrombus usw. führen und in Nekrose oder Organisation übergehen. In ihrem Ausdehnungsbereich vermögen sich die Keime definitiv anzusiedeln.

Obschon beim Menschen die Anfänge der Krankheit eigentlich unbekannt und im Einzelfalle, besonders im Endstadium, weder der endotheliale noch subendotheliale Beginn abzugrenzen sind, scheint es nahelegend, daß der subendotheliale Weg eher der langsamen Entwicklung im Rahmen einer Sensibilisierung der Gewebe, einer immunbiologischen Umstimmung des ganzen Organismus und protahierten Auseinandersetzung des Klappengewebes mit den Keimen des Blutstromes und der endotheliale Weg entweder der hyperergischen Reaktion bei hochvirulenten Erregern oder der normergischen Reaktion bei Einschmelzungen der Klappen entspricht. In der Regel dürfte die subakute bakterielle Endocarditis, insbesondere die klassische Lenta — entsprechend ihrer Mittelstellung zwischen rheumatischer und ulceröser Endocarditis — zwischen diesen beiden Grundformen der Endocardreaktion auf bakterielle Einwirkungen stehen und in Funktion von Virulenz der Bakterien und Abwehrkraft des Organismus bald mehr endothelial, bald mehr subendothelial einsetzen.

Auf welchem Wege gelangen die Keime ins Endocard, und wie vollzieht sich die Keimansiedlung? Mehrheitlich wird angenommen, daß die Erreger sich aus dem Blut der Herzhöhle am Endocard implantieren.

pidalklappen, welche normalerweise ziemlich vascularisiert sind, selten, die gefäßarmen Aortenklappen dagegen häufig befallen (332). Zudem ließe sich bei einer coronar-embolischen Implantation der Bakterien die Prädislektion der linken Herzseite kaum erklären ebenso wie die murale Endocarditis bei kongenitalen Vitien, deren Entstehung ebenfalls am einfachsten durch Bakterien-Ansiedlung von der Herzhöhle aus verstanden werden kann.

Damit die Bakterien an den Klappen persistieren, müssen sie der bacteriiden Wirkung des Blutes möglichst rasch entzogen werden. Dies erfolgt durch *Abdeckung mit Fibrin und Plättchen*, der relativ schwachen örtlichen Reaktion an den Klappen selbst kommt geringere Bedeutung zu. Ist das Endothel massiver geschädigt oder sogar lokal zerstört, und kommt die Fibrinausscheidung sofort in Gang, haften die Erreger noch leichter und führen im Schutze der Fibrin- und Plättchenabdeckung zu den bekannten geweblichen Reaktionen der Endocarditis ulceropolyposa (S. 52). Das Angehen der bakteriellen Klappeninfektion wird so Funktion des Phagocytosevermögens des Blutes, der Phagocytose-resistenz der Keime, der Infektionsdosis, des Zeitpunktes der Infektion hinsichtlich Klappenabdeckung mit Fibrin usw.

Daß die Bakterien aber primär überhaupt einmal „haften“, hängt in erster Linie mit den Unebenheiten und Unregelmäßigkeiten der vor-

gängig deformierten Klappen und mit den durch die Klappenfehler bedingten mechanischen und hamodynamischen Verhältnissen zusammen

ALLEN hat sich besonders für die rein mechanischen Faktoren der bakteriellen Implantation, welche die Lokalisation bestimmen, interessiert. Nach seinen Untersuchungen zeigen die bakteriellen Vegetationen eine ausgesprochene Prädislektion für die dem Blutstrom zugewandte Klappenfläche (z. B. die dem linken Ventrikel zugewandte Fläche der Aortenklappen) und den Schließungsrand der Klappen. ALLEN spricht von „impact and contact“ des Blutes mit den Klappen (13). Normale Klappen gehen bekanntlich im Blutstrom geschmeidig mit, „starre Klappen dagegen sind dem „Anprall“ des Blutstromes stärker ausgesetzt. Darüber hinaus ist der „Anprall“ bei Klappenstenosen infolge höherer Druckwerte, bei Klappeninsuffizienzen infolge höheren Schlagvolumens und stärkerer Beschleunigung stärker als unter normalen Bedingungen. Der Kontakt der Klappe mit dem Blutstrom (Kubikzentimeter Blut pro Quadratzentimeter Klappenoberfläche) ist intensiver an der dem Blutstrom zugekehrten Klappen-seite und bei pathologisch veränderten Klappen (Stenose, Insuffizienz) noch verstärkt. Bei Insuffizienz wiederholt sich der Kontakt zudem während des Refluxes. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den kongenitalen Vitien. An Stellen, wo der mit Bakterien beladene Blutstrahl auftritt, ist die Endocarditis am häufigsten. Beispiele hierfür sind die bakterielle Endocarditis beim offenen Ductus Botalli (bakterielle Vegetationen in der Arteria pulmonalis), bei der Aortenostiumstenose (Excreescenzen häufig unterhalb der Stenose), bei der Aorteninsuffizienz (Auflagerung im Gebiete der Zahnchen Tasche oder auf dem aortalen Segel der Mitrals) usw. Auch beim Ventrikelseptumdefekt lokalisiert sich die Endocarditis häufiger an die dem Defekt gegenüberliegende Ventrikelwand als an die Ränder des Defektes selbst.

Die ausgesprochene Prädislektion des linken Herzens ist vor allem Folge des viel häufigeren Vorkommens der rheumatischen Vitien an den Aorten- und Mitralklappen. Aber auch der Druck im linken Herzen ist höher und deshalb die mechanische Belastung größer als im rechten Herzen, welches vor allem bei akuten Infektionen und virulente Erregern, die auch intakte Klappen zu besiedeln vermögen, befallen ist (21, 26, 332, 333). Je virulenter die Keime sind, desto weniger wichtig oder nötig ist der mechanische Faktor für das Angehen der bakteriellen Endocarditis.

Schon LIMMAN (330, 332) hat auf die Seltenheit der subakuten bakteriellen Endocarditis bei vorbestehendem Vorhofflimmern hingewiesen. In unserem Material bestätigt sich seine Beobachtung (S. 74). Diese Eigentümlichkeit ist ebenfalls in Verbindung gebracht worden mit einer durch Fehlen der Vorhofkontraktion, Tachykardie usw. bedingten Minderung mechanischer Impulse an der Klappenoberfläche der Mitrals.

Überblickt man die aus Experiment, Klinik und Pathologie gewonnenen pathogenetischen Gesichtspunkte, stehen Bakterienstreuung im Blut aus latenten oder traumatisierten Herden und der lokale valvuläre Faktor gewöhnlich vorveränderter oder mechanisch besonders beanspruchter Endocardbezirke im Zentrum aller Betrachtungen. Die Virulenz der

relativ spärlich und nur transitorisch im Blut kreisenden Erreger ist „gedrosselt“. Sie sind z. T. sogar als normale Symbionten des gesunden Menschen bekannt. Ihre Art, Quantität und Pathogenität prägen unter anderem Symptomatik und Verlauf der Krankheit. Ein weiterer, entscheidender Faktor ist die lokale und allgemeine *Abwehrreaktion des Makroorganismus*, welcher einerseits die endokardiale Keimimplantation nicht zu verhindern vermag, andererseits zu stark gesteigerten, aber doch erfolglosen Abwehrleistungen führt. Diese Abwehrreaktion besteht einerseits aus der in der individuellen Konstitution verankerten, unspezifischen *Resistenz*, deren celluläre und humorale Grundlagen mit Ausnahme des Properdins weitgehend unbekannt sind, andererseits aus der *Immunität*, welche durch das Zusammentreffen des Makroorganismus mit dem Mikroorganismus erworben wird und auf Grund spezifischer Antikörperbildung direkt meßbar ist. Resistenz und Immunität bilden das „Abwehrpotential“, welches den Ausgang der primären Auseinandersetzung zwischen Mikro- und Makroorganismus bestimmt. Meist gelingt es, bei einer Bakteriämie den Erreger zu eliminieren, unter den diskutierten Verhältnissen wird aber eine bakterielle Klappenbesiedlung möglich. Ob diese zum Bild der akuten oder subakuten bakteriellen oder der rheumatischen Endocarditis führt, hängt vorwiegend von der durch viele Faktoren konditionierten *Reaktionslage*, heute in entscheidender Weise auch vom Zeitpunkt und der Intensität therapeutischer Eingriffe ab. Es kommt zu individuell sehr verschieden starken und verschieden raschen cellularen und humoralen Reaktionen, die in Bildung von spezifischen Antikörpern oder Antitoxinen gegen die ursächlichen Krankheitserreger oder in unspezifischen Umstellungen, die unter ganz verschiedenen Blickrichtungen (HESS, HOFF, SELYE) interpretiert werden können, bestehen. Die Wechselwirkung dieses ganzen Geschehens beim Zusammentreffen von Mikro- und Makroorganismus bestimmen Typus, Dauer und Intensität, eventuell sogar Organspezifität der Infektion und zusammen mit den therapeutischen Maßnahmen die Gesamtheit des klinischen und morphologischen Krankheitsbildes sowie seinen endgültigen Ausgang.

Für den Sonderfall der subakuten bakteriellen Endocarditis, insbesondere für die *Viridans-Lenta*, ist eine exakte, auf immunbiologischen Kriterien und Reaktionen begründete Definition leider nicht bekannt. Im allgemeinen beurteilen wir die Reaktionslage nur auf Grund recht variabler klinischer und morphologischer Kriterien und schließen daraus indirekt auf die Abwehrleistung des Körpers.

Schon frühe experimentelle Beobachtungen (508, 549, 580 u. a.) haben auf die Bedeutung der „Sensibilisierung“ hingewiesen. Die „unitaristische“ Theorie der Streptokokken-Ätiologie verschiedener Typen akuter und subakuter Endocarditiden, wonach je nach Abwehrreaktion die Keime leicht zugrunde gehen (Rheuma-

Typ) oder persistieren (Lenta-Typ) (8--10, 90, 279), entspricht manchen klinischen Gesichtspunkten. Die relative Apathogenität der vergnenden Streptokokken wurde als besondere Artvariante, welche als Folge einer durch ihr weitverbreiteten, saprophytäres Vorkommen verursachten besonderen Immunitätslage des Makroorganismus entsteht (9, 10, 208, 243, 249, 391, 484 u. a.), einleuchtend erklärt.

Andererseits sind die Immunitätsvorgänge selbst genauer kaum untersucht worden. Es sind wohl mit verschiedenen Methoden Antikörper im Blut von Lenta-Kranken gefunden worden. Die Zahl dieser Untersuchungen ist aber gering, ihr Entstehungsdatum liegt viele Jahre zurück, so daß neuere Verfahren nicht zur Anwendung kamen (248, 296, 305, 435, 579). Praktisch verwertbare Ergebnisse haben sich daraus nicht ergeben. Dabei wären serologische Methoden, vor allem

positive Wassermannsche Reaktion (S. 89) ist ein unregelmäßiger Befund. Das

geschehens wirken, die Bedeutung der Erreger deutlich in den Vordergrund gerückt und die Rolle der schlecht faß- und beeinflussbaren Reaktionslage im klinischen Denken stark geschmälert.

Der Begriff der Reaktionslage wird deshalb gezwungenermaßen in der Literatur und auch von uns unabhängig von immunpathologischen Kriterien ganz allgemein mit den — lokal an den Klappen und generalisiert im Gesamtorganismus — die valvuläre Bakterienbesiedlung begünstigenden und mit der Krankheitsentwicklung in Richtung einer subakuten bakteriellen Endocarditis verbundenen humoralen und cellulären Reaktionen identifiziert. In ähnlichem Sinne werden Ausdrücke wie „Reaktionsfähigkeit“, „Abwehrkraft“, „Abwehrreaktion“, „Umstimmung“ usw. verwendet, alles Formulierungen, die bei der subakuten bakteriellen Endocarditis exakt-wissenschaftlich nicht befriedigen, in der Klinik sich aber nicht vermeiden lassen bzw. heuristisch ihre volle Daseinsberechtigung haben. Diese Denkweise basiert auch darauf, daß Aktivierungen des mesenchymalen Systems im ganzen Körper (Gefäße, Nieren usw.) auftreten und sich die Erkrankung nicht nur auf die Klappen beschränkt. Hierbei direkt von einer valvulär und vascular lokalisierten Antigen-Antikörper-Reaktion (191) zu sprechen, scheint uns mangels direkter Beweise und angesichts des vielen Unbekannten und Unspezifischen aber zu weit gegangen.

Zu große praktische Bedeutung hat der Meinungsstreit, ob der Makroorganismus oder der Erreger in der Pathogenese der subakuten bakteriellen Endocarditis wichtiger sei, heute ohnehin nicht mehr, nachdem sich nun das bei jeder Infektion für das Endergebnis entscheidende Kräfteverhältnis zwischen Körperabwehr und bakteriellem Angriff durch

antimikrobielle Therapie so eindrucklich zugunsten des Makroorganismus verschieben läßt. Die heftige Diskussion um die Reaktionslage der Endocarditis lenta stammt im wesentlichen aus jener Zeit, in der die Krankheit noch ihren spontanen Ablauf nahm. Sicher ist aber die Abwehrleistung des Makroorganismus für die bakterielle Besiedlung der Klappen an sich von ausschlaggebender Bedeutung, denn lange nicht bei jeder Bakteriämie kommt es zu bakterieller Endocarditis. Ist aber die Infektion einmal angegangen, entscheidet über den weiteren Verlauf wahrscheinlich in erster Linie die Erregerqualität, wie die früher nur in etwa 1% beobachteten Spontanheilungen der einmal diagnostizierten Fälle dartun. Glücklicherweise vermögen nun die Antibiotica die zur Heilung unzureichende Abwehrreaktion des Körpers auszugleichen.

G. Pathologische Anatomie

Eine ausführliche Darstellung der Pathologie und Histologie der subakuten bakteriellen Endocarditis wurde den Rahmen der vorliegenden, vorwiegend klinischen Aspekten gewidmeten Monographie überschreiten. Eingehende Besprechungen finden sich bei BÖHMIG und KLEIN (59), GOULD (201) und STAEMMLER (524a). Wir beschränken uns deshalb auf die für die Klinik wichtigsten Gesichtspunkte.

Von den total 172 klinischen Beobachtungen standen uns 43 Sektionsprotokolle (4 Frauen, 39 Männer) zur Verfügung. In 6 Fällen wurde lediglich das Herz obduziert, so daß 37 Fälle vollständig verwertet werden konnten. In 7 Fällen bestand ein Status nach geheimer Endocarditis, in 36 Fällen erfolgte die Sektion im floriden Stadium.

I. Herz

a) Veränderungen der Klappen

1. Makroskopische Befunde

Pathologisch-anatomisch ergeben sich einerseits Analogien zu den destruerend-nekrotisierenden und akut-entzündlichen Veränderungen der ulcerösen Endocarditis, andererseits stark produktive granulierende und chronisch verlaufende Gewebsreaktionen und Thrombenbildung. An den Klappen, seltener am Endocard der Kammern, an der Aorta, Pulmonal- oder anderen Arterien finden sich relativ große, polypöse Auflagerungen, die oberflächlich stark zerklüftet sind und fast immer zahlreiche Bakterien enthalten (Abb 4). Sie sind leicht zerreißbar, wodurch sich Bakteriämie und Embolie erklären. Die Polypen können ausnahmsweise sehr umfangreich und globulos werden, so daß sie das Klappenostium intermittierend verlegen oder als Kugelhromben den Vorhof ausfüllen (354a). Entsprechend diesen morphologischen Merkmalen wird das ganze Bild als „*Endocarditis ulceropolyposa*“ bezeichnet.

(Abb 2, 3, 4) Verdickte, narbig verunstaltete Klappen, Ein- und Abriße, Perforationen und Klappenaneurysmen sind häufig. Da die Krankheit sich in der großen Mehrzahl auf entzündlich vorgeschädigte Klappen aufbaut, sind gleichzeitig auch chronisch fibroplastische, selten akut rheumatische Klappenveränderungen nachweisbar. Seltener finden sich kongenitale Fehlbildungen der Klappen.



Abb 2 Endocarditis ulceropolyposa auf dem Boden einer alten fibrösen Aortaeendocarditis und exzentrische Hypertrophie der linken Herzkammer. P., Quintero, 22jährig (SN 1899/54)

Wegen der prädisponierenden Wirkung derartiger Klappenläsionen und stärkerer hämodynamischer Belastung (s. S. 49) ist das *linke Herz* stark bevorzugt. In bezug auf den Befall der einzelnen Klappen weichen die Verhältnisse im Autopsiematerial insofern vom klinischen Ausgangsbefund (S. 35) ab, als die *Aortenklappen* die häufigste Lokalisation der Endocarditis ulceropolyposa darstellen (20 der 43 Fälle, d. h. 46%), während die klinisch an erster Stelle figuriierenden Mitralklappen

antimikrobielle Therapie so eindrücklich zugunsten des Makroorganismus verschieben läßt. Die heftige Diskussion um die Reaktionslage der Endocarditis lenta stammt im wesentlichen aus jener Zeit, in der die Krankheit noch ihren spontanen Ablauf nahm. Sicher ist aber die Abwehrleistung des Makroorganismus für die bakterielle Besiedlung der Klappen an sich von ausschlaggebender Bedeutung, denn lange nicht bei jeder Bakteriämie kommt es zu bakterieller Endocarditis. Ist aber die Infektion einmal angegangen, entscheidet über den weiteren Verlauf wahrscheinlich in erster Linie die Erregerqualität, wie die früher nur in etwa 1% beobachteten Spontanheilungen der einmal diagnostizierten Fälle dartun. Glücklicherweise vermögen nun die Antibiotica die zur Heilung unzureichende Abwehrreaktion des Körpers auszugleichen.

G. Pathologische Anatomie

Eine ausführliche Darstellung der Pathologie und Histologie der subakuten bakteriellen Endocarditis wurde den Rahmen der vorliegenden, vorwiegend klinischen Aspekten gewidmeten Monographie überschreiten. Eingehende Besprechungen finden sich bei BÖHMIG und KLEIN (59), GOULD (201) und STAENMLER (524a). Wir beschränken uns deshalb auf die für die Klinik wichtigsten Gesichtspunkte.

Von den total 172 klinischen Beobachtungen standen uns 43 Sektionsprotokolle (4 Frauen, 39 Männer) zur Verfügung. In 6 Fällen wurde lediglich das Herz obduziert, so daß 37 Fälle vollständig verwertet werden konnten. In 7 Fällen bestand ein Status nach geheilter Endocarditis, in 36 Fällen erfolgte die Sektion im floriden Stadium.

I. Herz

a) Veränderungen der Klappen

1. Makroskopische Befunde

Pathologisch-anatomisch ergeben sich einerseits Analogien zu den destruierend-nekrotisierenden und akut-entzündlichen Veränderungen der ulcerösen Endocarditis, andererseits stark produktive granulierende und chronisch verlaufende Gewebsreaktionen und Thrombenbildung. An den Klappen, seltener am Endocard der Kammern, an der Aorta, Pulmonal- oder anderen Arterien finden sich relativ große, polypöse Auflagerungen, die oberflächlich stark zerklüftet sind und fast immer zahlreiche Bakterien enthalten (Abb 4). Sie sind leicht zerreißbar, wodurch sich Bakteriämie und Embolie erklären. Die Polypen können ausnahmsweise sehr umfangreich und globulos werden, so daß sie das Klappenostium intermittierend verlegen oder als Kugelthromben den Vorhof ausfüllen (354a). Entsprechend diesen morphologischen Merkmalen wird das ganze Bild als „*Endocarditis ulceropolyposa*“ bezeichnet.

größeren Virulenz der Erreger werden hierbei auch primär intakte Klappen besiedelt. Ist der ursächliche Keim aber relativ apathogen (z. B. Viridans-Streptokokken), ist das typische Bild der Lenta-Endocarditis im rechten Herzen vorwiegend bei kongenitalen Vitien zu beobachten.

In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung von BARN u. Mitarb. (21) zeigten unter 15 Fällen von bakterieller Endocarditis des rechten Herzens Vegetationen an den Tricuspidalklappen deren 15, an den Pulmonalklappen deren 5, in einem offenen Ductus Botalli (Pulmonalis-Seite) deren 2 und am Ventrikelseptum defekt (inklusive septales Tricuspidalsegel und Vorderwand der rechten Kammer) deren 1. Entsprechend dem akuten Verlauf wurden pyogene, virulente Keime wie Staphylokokken, Pneumokokken, Gonokokken, hämolytische Streptokokken gefunden; nur einmal hat eine rheumatische Klappenläsion vorbestanden.

Bei Übergreifen der Vegetationen auf die Chordae tendineae werden diese nekrotisch und zerreißen. 3mal (1mal bei geheilter Endocarditis lenta) waren die Sehnenfäden der Mitrals weitgehend zerstört und 23mal (5 geheilte Fälle) waren die Klappen stark destruiert mit großen Defekten, Perforationen, Fenestrationsen, Ab- und Einrissen oder starken Schrumpfung. Es resultieren daraus — besonders an der Aorta — schwere Klappeninsuffizienzen mit ungünstigen hämodynamischen Folgen, massiver Dilatation des linken Ventrikels und therapieresistenter Herzinsuffizienz. Valvuläre Nekrosen können durch Perforation in hohle thrombotische Massen und durch fibröse Organisation unter dem Einfluß einseitiger hämodynamischer Flächenbelastung zu typischen Klappenaneurysmen führen (in 4 Fällen an der Mitrals, 2mal an der Aorta). Diese lokalisieren sich am häufigsten am vorderen Segel der Mitrals bei gleichzeitiger Aorteninsuffizienz (Stelle des Abklatsches) (357, 476).

Die ulceropolypöse Endocarditis der Aortenklappen greift u. U. auf das parietale Kammerendocard über oder führt durch direkten Abklatsch (Reflux) zur sekundären Bakterienansiedlung an der ventrikulären Fläche des vorderen Mitralsegels. Der kraniale, subvalvuläre Abschnitt des Septum links ist bevorzugt und war in 7 Fällen unseres Materials betroffen. Von besonderem Interesse sind dabei die klinischen Folgeerscheinungen, indem die im oberen Septum sub- bzw. paraaortal gelegenen Nekrose- und Abszeßherdchen, Zellinfiltrate oder Hamorrhagien einen totalen (1 Fall) oder partiellen (2 Fälle) atrioventrikulären Block oder (Lanks-)Schenkelblockbilder (3 Fälle) verursachen können [s. auch EGOSTER (153) und SAPHIR u. Mitarb. (476a)]. Gelegentlich findet sich eine parietale Endocarditis ulceropolyposa im linken Vorhof, besonders bei Mitralklappenbefall (3 Fälle). Septumperforationen beobachteten wir nie, sind aber bekannt (325, 571). Dehnt sich der Krankheitsprozeß von den Klappen aortenbogenwärts aus, werden Aortenwand und Sinus valsalvae befallen und bilden sich daselbst

(mykotische) Aneurysmen. Dabei kann es unter klinisch dramatischen Symptomen zur Ruptur ins Pericard, ins Mediastinum, in den rechten Vorhof oder in eine andere Herzhöhle kommen (274, 287, 494)

Wie eingangs erwähnt, kombinieren sich die morphologischen Veränderungen der ulceropolypösen Endocarditis mit solchen der vorbestandenden Läsionen rheumatischer, kongenitaler oder degenerativer Natur. Besiedlung primär intakter Klappen ist möglich, tritt aber zahlenmäßig stark zurück. Im allgemeinen stimmen die frischen und alten Veränderungen bezüglich Lokalisation überein.

Zahlenmäßig stehen die rheumatischen Klappenläsionen an erster Stelle. Die 32 Fälle mit bakteriell besiedelten alten rheumatischen Klappennarben betrafen 11mal die Aorta, 12mal die Mitrals und 9mal gleichzeitig Mitrals und Aorta. Interessant ist aber, daß bei Endocarditis ulceropolyposa der Aortenklappen in 3 Fällen eine nicht besiedelte Endocarditis fibrosa valvulae mitralis bestand, umgekehrt fanden wir aber bei bakterieller Mitralklappen-Endocarditis nie alte rheumatische Veränderungen an der Aorta, ohne daß diese ebenfalls besiedelt gewesen wären.

An kongenitalen Vitien finden sich in unserem Autopsiematerial nur 4 Fälle von *Aorta bicuspidalis* („Zweizipfligkeit“ der Aortenklappen). Ob diese wirklich stets kongenital oder doch entzündlich entsteht, bleibt offen (205, 302). Die Tatsache, daß wir autopsisch keine anderen kongenitalen Herzfehler beobachten konnten, unterstreicht die auch schon von anderen Autoren hervorgehobene Bedeutung der *Aorta bicuspidalis* als „locus minoris resistentiae“ für bakterielle Besiedlung und ihre — gegenüber andern, durch eine Endocarditis ulceropolyposa komplizierten angeborenen Anomalien — schlechtere Prognose (Aorta!). Über subakute bakterielle Endocarditiden bei anderen kongenitalen Herzfehlern (*Ductus Botalli apertus*, Kammerseptumdefekt usw.) wird im Zusammenhang mit den klinischen Befunden berichtet (S. 96).

Drei der seziierten Fälle betrafen ulceropolypöse Endocarditiden, die sich auf dem Boden einer Aortensklerose bzw. Klappensklerose bei allgemeiner Arteriosklerose und Hypertonie entwickelten. Der Klappenbefall war 2mal aortal, 1mal mitral.

Viermal fanden sich überhaupt keine Zeichen irgendeiner vorbestandenen Herz- oder Gefäßläsion (*primäre subakute bakterielle Endocarditis*), stets waren die Aortenklappen, einmal gleichzeitig die Mitralklappen befallen.

Es scheint auch Mitralklappen an vorbestandenden

2. Mikroskopische Befunde

Das *histologische Bild* (6, 11, 13a, 59, 122, 206, 262, 452, 524a u.a.) ist gekennzeichnet durch Verquellung des subendothelialen Gewebes mit Übergang in Nekrose und durch bakterielle Besiedlung. Auf die Endotheldefekte lagern sich Fibrin- und Plättchenthromben an. Im Gegensatz zur akuten ulcerösen Endocarditis sind die polynucleären Leukozyten nicht zahlreich. An der Defektbasis häufen sich die Histiocyten gelegentlich auch phagocytierende Riesenzellen. Die Bakterien liegen in Rasen oder Haufen innerhalb der Fibrinmassen. Verkalkungen kommen vor allem in der Umgebung der Bakterien vor.

Bestehen die oberflächlichen Schichten der Polypen vorwiegend aus Fibrin, nimmt in den tieferen Schichten die Entzündung stark granulierenden Charakter an und setzt sich vor allem aus Histiocyten, Fibroblasten und zahlreichen Capillaren zusammen. Die elastischen Fasern werden aufgesplittet und schließlich zerstört. Das elastische Fasersystem bildet offenbar einen Schutz gegen das Vordringen der vorerst oberflächlichen Nekrose in tiefere Klappenschichten, erst bei ihrem Schwund kommt es zu Geschwursbildung, Perforation oder Abriß von Klappengewebe (59).

Je größer die Heilungstendenz, desto stärker entwickeln sich Gewebsreaktionen (Fibrin, Histiocyten, Phagocytose) und Granulationsgewebe, und desto umfangreicher sind die Polypen, die daher als echte „Exrescenzen“ der Klappen und nicht oder nur teilweise als Abscheidung aus dem strömenden Blut (13, 534) zu verstehen sind. Gerade die Fälle mit großen und dicken Polypen verlaufen einerseits abakteriämisch (weil die Bakterien durch die starke Gewebsreaktion abgedeckt werden) und verhindern andererseits die volle Einwirkung der Antibiotica auf die Erreger innerhalb der Vegetationen. Deshalb ist die Prognose trotz starker Tendenz zur „Spontanheilung“ nicht unbedingt gut. Fibrinreiche Gewebsreaktionen und große Polypen neigen besonders zu Verkalkungen (Abb 4) und können auf diese Weise enge Stenosen verursachen (11, 388).

Von besonderem Interesse sind natürlich die histologischen *Frühveränderungen* und die einzelnen Zwischenstufen des ganzen Ablaufes von der Infektion selbst bis zum Vollbild der Endocarditis ulceropolyposa. Gewisse Aspekte dieses Problems sind im Zusammenhang mit der Pathogenese bereits besprochen worden (S. 43 ff.) Die Auffassungen sind nicht einheitlich, ja umstritten.

Nach v. ALBERTINI (6), JAFFÉ (262), RIBBERT (452), SAPHIR (475) u. a. beginnt die Endocarditis mit einer *Endothel-Schädigung* (toxisch, bakteriell). Die Endothelzellen, besonders am Schließungsrand, verquellen, die Kerne verschwinden, und die Zellen werden nekrotisch. Bald darnach erscheinen subendokardial ovuläre Zellen mit bläschenartigem Kern,

meist in der Anordnung einer „Palisade“, die Fibroblasten und Fibrocyten entsprechen, absterben und sich mit Plättchen der an dieser Stelle aufgetretenen Thromben vereinigen. Circumscribte noduläre Exsudate von ödematöser Grundsubstanz, Rund- und Riesenzellen treten auf, in deren Peripherie die Nekrose einsetzt und destruierend auf das Klappengewebe übergreift. Am Rande der Nekrose erscheinen schließlich zur



Abb. 4. Endocarditis ulceropolyposa recidivans valvulae mitralis. Charakteristisch die starke Klappenverkalkung und Zerklüftung der Oberfläche. Vergr. 35:1. M. Caecilia 36/Jährig (95N 521,46 SG.)

Abwehr und als erstes Zeichen einer Heilungstendenz Fibrocyten, Histiocyten und Capillaren

Nach BÖHMIG und KLEIN (59), CLAWSON (90, 91), DIETRICH (122), SIEGMUND (509), STAEMMLER (524a) u. a. setzt die Endocarditis im Subendothel ein. Primär ist die Reaktion des subendothelialen mesenchymalen Gewebes, erst sekundär kommt es zu Endotheldefekt, Bakterienhaftung und thrombotischen Auflagerungen. BÖHMIG bezeichnet diese subendotheliale Reaktion als „seröse Endocarditis“. Sie besteht in subendotheliale Ödem, Kollagenschwund und Zelluntergang, denen rasch fibrinöse Insudation („fibrinöse Entzündung“) folgt. Histiocytenwucherung, Fibroblastenproliferation und Capillarisation kennzeichnen das nächste Stadium. Schließlich bildet sich, besonders in der Tiefe, an Fibrocyten und Capillaren reiches, eigentliches Granulationsgewebe („granulierende Entzündung“).

Heilungstendenzen (Abb. 5 und 6) sind histologisch schon früh erkennbar. Starke entzündliche Reaktionen mit Polypenbildung und Auftreten von granulierender Entzündung und Verkalkung können als Zeichen



Abb 5 Anbehandelte Endocarditis ulceropolyposa valvulae mitralis auf dem Boden einer alten fibrosierenden Endocarditis M., Caecilia, 36-jährig (SN 521/46 SG)



Abb 6 Abgeheilte Endocarditis ulceropolyposa valvulae mitralis C., Frjeda, 53-jährig (SN 664/43)

von Spontanheilung aufgefaßt werden. Heute kennen wir auch die Histologie des therapeutisch herbeigeführten Heilungsablaufes (78, 182, 241, 388 u. a.) Penicillin und andere Antibiotica fördern und beschleunigen offenbar einfach die normalerweise schon vorhandenen reparativen

Vorgänge derart, daß es zu definitiver Heilung und Überwindung der Infektion kommt. Die Polypen werden allmählich fibrös organisiert, die Bakterien phagozytiert, eventuell calcifiziert. Sind Verkalkung und Schrumpfung besonders ausgeprägt, resultieren gelegentlich enge Klappenstenosen (11, 338). In schweren Fällen und bei besonders virulenten Erregern bleiben häufiger mehr oder minder große Klappendefekte und gar Abrisse, so daß starke Klappeninsuffizienzen entstehen. Auch ist bekannt, daß z. B. eine kongenitale Pulmonalstenose infolge einer Endocarditis lenta in eine Pulmonalklappeninsuffizienz verwandelt werden kann (429). Selbst nach Jahren sind in „geheilten“ Fällen histologisch noch Bakterien, wenn auch alteriert, sowie Leukocyteninfiltrate nachgewiesen worden (11, 78, 79, 180, 212 u. a.). In günstigen Fällen bleibt ein relativ zellarmes Bindegewebe mit Kalkbröckel ohne Nekrose, Leukocyten oder Bakterien (78). Unter Umständen ist der Endzustand kaum mehr unterscheidbar von demjenigen einer abgeheilten rheumatischen Endocarditis (241).

b) Veränderungen des Myocards

Bedeutung und Häufigkeit der Myocardbeteiligung werden sehr verschieden beurteilt. BÖHMIG und KLEIN (59) erachten sie als gering, CORELL u. Mitarb. (100), PERRY u. Mitarb. (424), SAPHIR (474, 475, 476a) u. a. dagegen deuten die Herzinsuffizienz vorwiegend als Folgeerscheinung der Myocarditis und erachten diese als prognostisch ausschlaggebend. Klinisch kann sich die Myocardbeteiligung bald als Dekompensation oder Herzdilatation, bald als Rhythmus- oder Reizleitungsstörung oder anderweitiger EKG-Befund äußern (476a).

1. Aschoffsche Knötchen

werden je nach Autor [Literatur bei BÖHMIG und KLEIN (59), GOULD (201) und MACILWAINE (356)] und Beobachtungsmaterial in 10–80% (—100%), in eigenen Untersuchungen in 20% (4 der 21 Fälle mit histologisch kontrolliertem Herzmuskel) gefunden und beweisen eine vorangegangene oder noch aktive rheumatische Myocarditis. Ob es sich dabei um einen frischen bzw. reaktivierten Morbus rheumaticus oder um Narben handelt, ist eine auch in anderem Zusammenhange (z. B. Mitralkommissurotomie) diskutierte, noch offene Frage.

2. Frische unspezifische Myocarditis

Die *frische unspezifische Myocarditis* wird in 20–50% nachgewiesen (88–90, 99, 424–474, 475). Auch in unserem Material war sie in gut der Hälfte vorhanden (12 der 21 Fälle). Sie entsteht meistens mikrobiologisch, seltener per continuitatem (z. B. im oberen Abschnitt des Septums in unmittelbarer Nähe der Mitralklappen- und Aortenklappen).

Makroskopisch ist die Myocarditis meist nicht zu erkennen. Mikroskopisch finden sich Degenerationen der Muskelfasern, circumscribte Nekrosen und Absceßchen oder vorwiegend perivascular gelegene, subendokardial (linker Ventrikel, Septum) lokalisierte subakute Entzündungsherde. Eine diffuse Myocarditis wird selten gefunden.

Im amerikanischen Schrifttum werden immer wieder die sog. „Bracht-Wachter-Körperchen“ zitiert. Darunter werden umschriebene polymorphe, später rundzellige Infiltrate in Form kleiner Abscesse oder Nekrosen verstanden, welche das Muskelgewebe direkt zerstören und nicht nur im Interstitium liegen. Sie sollen typisch, ja spezifisch sein.

BRACHT und WACHTER (62) selbst beschrieben 1909 diese Veränderungen nicht etwa bei Lenta-Kranken, sondern bei Kaninchen, bei denen sie experimentell Aschoffsche Knoten zu erzeugen versuchten. Zu diesem Zwecke hatten sie Streptokokken aus 2 menschlichen Herzen mit histologisch nachgewiesenen Aschoffschen Knoten gezüchtet und 2 Kaninchen injiziert. Die postmortal aus dem Myocard dieser 2 Kaninchen isolierten Streptokokken wurden einem dritten Versuchstier verabreicht. Drei weitere „Kontrolltiere“ erhielten Streptokokken, die aus menschlichen Tonsillen gewonnen worden waren. Das Myocard der 2 Kaninchen, welche die von an rheumatischer Myocarditis erkrankten Menschen stammenden Streptokokken erhielten, zeigte kleine nekrotische, von Lymphocyten und Fibroblasten umgebene Herdchen mit vereinzelt Riesenzellen. Das 3. Versuchstier wies im Myocard fibrose Narben und kleine Verkalkungen auf. Bei den 3 „Kontrolltieren“ ließen sich ebenfalls Nekroseherde mit leukocytärem Hof feststellen.

Aus der Originalarbeit und den diesem Problem gewidmeten Publikationen geht eindeutig hervor, daß BRACHT und WACHTER selbst überhaupt nie das Myocard bei Lenta-Endocarditis untersucht haben, und daß diese Läsionen weder charakteristisch noch konstant oder spezifisch für die subakute bakterielle Endocarditis sind. Die starke Beachtung und Verbreitung, welche die sog. Bracht-Wachter-Körperchen, selbst bei kritischen Autoren, gefunden haben, ist bei näherem Zusehen unverständlich. Unseres Erachtens sollte man sich auf eine rein deskriptive Bezeichnung der Myocardläsionen beschränken.

3. Infarkte

Am häufigsten [z. B. 80% (475)] werden im Myocard multiple, kleine ältere und frischere Embolien gefunden (*Mikroembolien*). Nach Heilung entstehen daraus kleinfleckige Fibroseherde. Große Infarkte infolge (bakterieller) *Coronarembolien* sind selten, aber typisch und fast ausschließlich bei Endocarditis ulceropolyposa der Aortenklappen zu beobachten. In den letzten Jahren ist eine ganze Reihe coronarembolischer Myocardinfarkte kasuistisch mitgeteilt worden (71, 81, 128, 181, 193, 199, 219, 315, 343, 374, 389, 416, 506, 563 u. a.). In größeren Autopsieserien wurde ihre Häufigkeit mit 3–5% (475), 13% (79), 25% (491) und mehr (71, 117) angegeben. Wir selbst beobachteten autopsisch

mykotische Aneurysmen 3mal an den Cerebralgefäßen, 1mal an der Arteria tibialis posterior, 3mal im Sinus valsalvae und 1mal im Kammerseptum (s. auch 571). Jedesmal fand sich eine mehr oder weniger ausgedehnte Blutung nach Ruptur, komplikationslos verliefen lediglich die mykotischen Aneurysmen des Sinus valsalvae.

SHNIDER und COTSONAS (505) teilen die mykotischen Aneurysmen in 4 Hauptgruppen ein: 1. abdominale Lokalisation: häufigste, typischer Abdominalschmerz, eventuell pulsierende Masse palpabel, gelegentlich akutes Abdomen mit Schock und blutigen Durchfällen, besonders bei Befall der Arteria mesenterica superior. HEDINGER (226) hat das mykotische Aneurysma der oberen Mesenterialarterie als typische Lenta-Komplikation eingehend beschrieben (s. dort auch weitere Angaben), MCKAY (369a) kurzlich auf die Pankreasnekrose als Folge eines mykotischen Aneurysmas hingewiesen, 2. intrakranielle Lokalisation: zweithäufigste; sehr oft subarachnoidale Blutung oder Ventrikeldurchbruch, Hemiparese usw., 3. Lokalisation in den Extremitäten: dritthäufigste, Ruptur meistens nicht so gefährlich, da Blutung durch Fascien und Muskelmassen begrenzt wird, klinisch relativ leicht erkennbar (pulsierende, schmerzhafteste Resistenz), 4. thorakale Lokalisation: besonders Sinus valsalvae aortae oder Aorta descendens, häufig Ruptur unter dramatischen Symptomen ins Mediastinum oder Pericard, in eine Herz- oder in die Pleurahöhle, in den Oesophagus, selten mykotische Aneurysmen der Pulmonalarterien bei bakterieller Besiedlung der Pulmonalklappen oder bei offenem Ductus Botalli.

Als Kuriositäten seien mykotische Aneurysmen der Milzarterien (412, 502, 505, 532, 578) und der Coronarien (273, 413, 428) erwähnt.

Ebenso wie die Embolien können sich mykotische Aneurysmen noch Monate nach der bakteriologischen Heilung entwickeln und eventuell rupturieren.

e) Arteriitiden

Entzündliche Wandveränderungen, besonders der kleinen Arterien und Capillaren, werden von LIBMAN und FRIEDBERG (332) als häufig bezeichnet. Ihre Genese soll toxisch, möglicherweise allergisch sein, da Bakterien nicht nachzuweisen sind. Auch die sog. *Oslerschen Knotchen* werden heute eher als entzündliche Veränderung der Gefäßwand mit Endothelhyperplasie und Obliteration des Lumens denn als embolisch verursacht betrachtet (98, 380). Das Zentrum ist nekrotisch, umgeben von einer Leukocyteninfiltration.

Von verschiedenen Autoren (5a, 59, 127, 191, 244, 380, 547 u. a.) ist besonders darauf hingewiesen worden, daß — unabhängig von Embolisierung und den oben besprochenen Beispielen — ausgedehnte Gefäßbezirke entzündlich verändert sein können. Es wurde sogar postuliert, daß bei intensiver Nachforschung (histologische Serienschnitte, Angiographie usw.) in jedem Falle periphere arteriitische Läsionen nachzuweisen seien (127). Die Arteriitis sei vor allem in Milz und Niere häufig (191, 236). Ihre Genese wird infektiösallergisch erklärt. Als Folge eines Sensibilisierungsprozesses treten generalisierte Proliferationen des Endothels, exsudative und proliferative Entzündungszeichen

der Gefäßwände usw (380) auf, welche sich als Petechien, Purpura oder durch Endothelzellen im peripheren Blute äußern

In diesem Zusammenhang ist von Interesse, daß Lenta-Endocarditiden auch schon kombiniert mit Periarteritis nodosa (230, 358) und Thrombendarteritis obliterans (145) beschrieben worden sind. Über entzündliche Gefäßveränderungen in der Leber (97, 354, 482), im Gehirn (5a, 90, 164, 295, 396), im Hoden (230), im Auge (230) usw ist ebenfalls berichtet worden.

III. Nieren

Seit langem gilt als „klassisch“, daß die Nieren häufig mit erkranken (13b, 19, 35, 65, 236 u a.) In 24 der 37 Autopsien (etwa 70%) waren die 3 wichtigsten renalen Schädigungen, nämlich nichteitrige herdförmige Nephritis, diffuse Glomerulonephritis und Infarkt nachweisbar. Normale histologische Befunde lagen aber immerhin in etwa 30% vor.

a) Herdnephritis

Die zuerst von LOHLEIN (353) 1910 beschriebene Herdnephritis wird im allgemeinen als eine beinahe spezifische (19, 19a, 332), für die Diagnose der Krankheit höchst signifikante Komplikation betrachtet. Wir konnten sie in 9 Fällen, d. h. nur in etwa 25%, nachweisen, was angesichts der meist fortgeschrittenen Krankheitsstadien der obduzierten Fälle überrascht. Ihre Genese wird in der klassischen Denkweise als embolisch erklärt. In letzter Zeit hat sich aber ein Wechsel in der pathogenetischen Deutung der Herdnephritis vollzogen.

Schon früh und in den letzten Jahren vermehrt wurde auf einzelne Befunde verwiesen, die einer embolischen Entstehung widersprechen (59, 65, 236, 453). Fehlen einer Beziehung zwischen Größe der Vegetationen und Auftreten bzw. Grad der Herdnephritis, Fehlen eines gesicherten Nachweises der Embolisierung und von Erregern in den Nieren, Auftreten der Herdnephritis bei anderen Er-

fällt: Die Herdnephritis entspräche einfach der für die subakute bakterielle Endocarditis typischen glomerulären Endothelreaktion auf hämatogene Keimausbreitung.

b) Diffuse Glomerulonephritis

Klinisch läßt die spärliche Symptomatologie der diffusen Glomerulonephritis bei subakuter bakterieller Endocarditis Anhaltspunkte dafür vermissen, daß die Nierenerkrankung a priori als diffuse einsetzt oder daß eine generalisierte glomeruläre Störung vorliegt. Typisch sind schleicher Verlauf, Hämaturie und meist normaler Blutdruck. Relativ oft wird vom Kliniker keine diffuse Glomerulonephritis erwartet, wenn pathologisch-anatomisch eine solche besteht (236), möglicherweise deshalb, weil die „diffuse“ Glomerulonephritis aus einem ursprünglich umschriebenen Prozeß hervorgeht, welche durch seine Progredienz schließlich zur diffusen, aber nicht alle Glomeruli gleichmäßig und gesamthaft erfassenden Krankheit wird. Wir fanden diffuse Glomerulonephritiden in 3 Fällen, jedesmal bestand gleichzeitig eine Urämie und einmal auch ein nephrotisches Syndrom.

Die diffuse Glomerulonephritis war vor allem ein Merkmal der sog. Nachkriegsendocarditis, bei welcher auch aus andern Gründen eine hyperergische Reaktionslage und gesteigerte Endothelreaktivität angenommen wurde.

c) Niereninfarkt

Großere oder kleinere Infarkte waren die häufigsten Autopsiebefunde an den Nieren (18 Fälle, etwa 50%) und sollten auch in der Klinik mehr in den Vordergrund gerückt werden gegenüber der zu häufig diagnostizierten Hämonephritis. Sie manifestieren sich durch Schmerz, Hämaturie, Zeichen der renalen Dekompensation usw., können aber auch symptomlos verlaufen.

Naheliegender ist, daß häufig Nierenstauungen anzutreffen sind. Seltenheiten stellen Fälle mit interstitieller Nephritis [(508), 2 eigene Fälle], nephrotischem Einschlag (1 eigene Beobachtung) und Amyloid (23) dar.

IV. Andere Befunde

Es ist nicht erstaunlich, daß bei der subakuten bakteriellen Endocarditis Milz- und andere Organveränderungen bestehen, die auch für ätiologisch und klinisch differente Septicämien als typisch gelten. So sind trube Schwellung und Verfettung innerer Organe häufig. Eine *Splenomegalie* ist obligat, sie kann sogar sehr groß werden. Sie entspricht der subakuten oder chronischen entzündlichen Milzschwellung, häufig kompliziert durch Infarkte und Perisplenitis.

Eine *allgemeine Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems* gehört zum Wesen der Krankheit und führt oft zu entsprechenden, u. U. sehr ausgesprochenen Veränderungen in der Milz, Leber, Knochenmark, Lymphknoten. Ein spezifischer Befund liegt hier aber natürlich nicht vor.

Pneumonische Infiltrate waren in 10 Autopsien nachweisbar. Einmal wurde eine als „Stress-ulcus“ beurteilte Magenschleimhautulceration gefunden.

Andere pathologisch-anatomische Befunde werden später im Zusammenhang mit der klinischen Symptomatologie der einzelnen Organe besprochen.

H. Klinik

Die subakute bakterielle Endocarditis ist im fortgeschrittenen Stadium leicht zu diagnostizieren. Heute werden aber solche Fälle nicht mehr so häufig beobachtet wie vor der Einführung der Antibiotica, welche in der großen Mehrzahl die Entwicklung der Krankheit bis zum Vollbild zu verhindern und die Heilung herbeizuführen vermögen. Das Hauptgewicht unserer klinischen Darlegungen verlegen wir deshalb auf die Frühsymptome und Anamnese, auf die zahlenmäßig untermauerte Herausarbeitung der wichtigsten Symptome und Befunde, auf die diagnostisch entscheidenden Laborhilfen und auf besondere Verlaufstypen und Formen der Krankheit. Die zitierten Daten entsprechen — abgesehen von einigen Ausnahmen — stets denjenigen, welche bei der ersten Untersuchung, d. h. im Zeitpunkte des Spitaleintrittes, erhoben wurden.

I. Anamnese, Krankheitsbeginn

Die Krankheit beginnt im allgemeinen schleichend und mit völlig uncharakteristischen Symptomen. Allerdings vermögen auch solche Zeichen beim Arzt den richtigen Verdacht zu erwecken, wenn ein vorbestandener rheumatischer oder angeborener Herzfehler bekannt ist. Gewöhnlich hat dieser bis anhin keine oder nur geringe Beschwerden verursacht, denn in der Regel werden asymptomatische und nur ausnahmsweise dekompensierte Träger eines Vitiums befallen.

Die Beschwerden unserer Patienten sind in Tabelle 14 zusammengestellt. Diese ist insofern unvollständig, als die Untersuchung retrospektiv durchgeführt wurde und auf Eintragungen in den Krankengeschichten basiert. Dennoch dürfte sie eine instruktive Übersicht über die häufigsten, für den Patienten augenfälligsten und dem Arzt in erster Linie vorgetragenen Klagen vermitteln.

Daß dem Ausbruch der Endocarditis nicht selten eine Zahnextraktion, eine Tonsillitis oder Tonsillektomie, ein grippaler Infekt, eine Cystoskopie oder ein

solche Vorgeschichte entgangen oder von diesen, selbst wenn sie ausdrücklich

Tabelle 14. *Anamnestiche Angaben der 172 Patienten mit subakuter bakterieller Endocarditis*

	Zahl der Patienten	%
Fiebrigkeit	164	93
Allgemeine Schwäche, Müdigkeit, Mattheit	118	68
Schwitzen, besonders Nachtschweiß	113	66
Gewichtsverlust	89	51
Anorexie	84	49
Schüttelfröste oder Frösteln	77	45
Gelenk- und Muskelschmerzen	72	41
Kardiale Symptome (Herzklopfen, Rhythmusstörungen, Dekompensationszeichen, Stenokardie, Synkopen)	66	38
172	45	26
11	43	25
	38	20
Nausea, Erbrechen	26	15
Schlafstörung	11	12
Venenentzündungen	11	11
Durst	10	6
Blutiger Urin	10	6
Schwindel	8	5
Purpura	8	5
Nasenbluten	6	3
Durchfälle	6	3
Visusstörungen	5	3

angegeben worden war, in ihrer Bedeutung nicht genügend gewürdigt worden ist. Es muß deshalb stets ausdrücklich nach Zahnbehandlungen, Infekten usw. gefragt werden.

Die häufigste, fast konstante Angabe der Patienten (93%) ist *Fiebergefühl* oder objektiv festgestellt erhöhte Körpertemperatur in Kombination mit *rascher Ermüdbarkeit* (66%) und *Schweißausbrüchen* (66%). Die Temperatur ist gewöhnlich nicht stark (37—38°) oder nur abends erhöht und erreicht selten sehr hohe Werte. In knapp der Hälfte der Fälle ist sie vorübergehend oder wiederholt von leichtem Frösteln oder gar richtigen Schüttelfrösten begleitet. Fieberfreie Intervalle sind nicht selten. In ebenfalls etwa der Hälfte werden Abmagerung und Appetitlosigkeit angegeben. Etwa zwei Fünftel der Kranken leiden unter Muskel- oder Gelenkschmerzen, die zusammen mit dem Fieber gelegentlich Anlaß geben, den Beginn der Endocarditis entweder als Virusinfekt („Grippe“) oder als echten Rheumatismus zu deuten. Erstaunlich selten (38%) werden von den Patienten unmittelbare kardiale Symptome vermerkt. Herzinsuffizienz, Synkopen usw. sind eventuell Erstsymptome. Ungefähr je ein Viertel der Kranken berichtet anamnestisch über Hautveränderungen, vor allem über die schmerzhaften Oslerischen Knotchen in den Fingerbeeren, Petechien und größere embolische Arterienverschlüsse in verschiedenen Organen (Gehirn, Abdomen, Extremitäten, Retina usw.). Gelegentlich führen sie den Patienten wegen

ihrer Eindringlichkeit überhaupt erst zum Arzt bzw. veranlassen diesen, den Patienten zu hospitalisieren. Am wichtigsten ist die Hirnembolie, die 5mal das erste Symptom darstellte.

Wesentlich scheint uns, daß die subakute bakterielle Endocarditis sozusagen immer mit Fiebrigkeit, welche das führende Symptom ist, beginnt. Viele oder die meisten der übrigen Symptome (Tabelle 14) sind dagegen, mit Ausnahme der embolischen und gewisser kardialer Erscheinungen, *recht unspezifisch*. Sozusagen jede der aufgezählten Störungen kann als erste oder allein das Einsetzen der Krankheit anzeigen. Im Frühstadium sind deswegen Fehlbeurteilungen und Fehlbehandlungen relativ häufig. Sie sind vermeidbar, wenn die genannten Bagatel- und allgemeinen Krankheitszeichen (Tabelle 14), besonders bei Trägern von Herzvitiern, richtig interpretiert werden.

In diesem Zusammenhang ist die vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Hospitalisation verstreichende Zeit von Interesse.

Tabelle 15 *Dauer der Anamnese (vom ersten Symptom bis Spitaleinweisung)*

Weniger als 3 Wochen	30 Patienten
4—6 Wochen	44 Patienten
7—12 Wochen	49 Patienten
13 Wochen bis 6 Monate	35 Patienten
7—12 Monate	12 Patienten
mehr als 1 Jahr	2 Patienten

Die Einweisung erfolgt im allgemeinen spät, in mehr als der Hälfte zwischen der 4—12. Woche und nur in ungefähr knapp einem Sechstel innerhalb der ersten 3 Wochen. Mehr als ein Viertel der Kranken kam sogar erst nach 3 Monaten oder mehr ins Spital. Offensichtlich werden die Patienten durch die nur schleichend auftretenden, uncharakteristischen Symptome wenig beunruhigt, aber auch die Ärzte können sicher zur wichtigen Frühdiagnose vermehrt beitragen.

II. Das klinische Bild

Hat sich das Krankheitsbild einmal voll ausgebildet, kann praktisch jedes Organ direkt oder indirekt betroffen sein und eine Vielzahl von klinischen Symptomen bestehen.

a) Allgemeinsymptome

Die Allgemeinsymptome gehen auf die Infektion selbst und auf die Toxämie zurück.

Auch hier ist das *Fieber* (93%) der regelmäßigste Befund.

Von unseren 172 Patienten waren 160 (93%) *febril*, bei 7 Kranken wurden weder anamnestische noch bei Spitalbeobachtung (5 Tage bis 4 Wochen vor Therapiebeginn) erhöhte Temperaturen gemessen, 5 Kranke gaben anamnestisch Fieber an, welches im Spital (3—11 Tage Beobachtung bis Therapiebeginn) aber nicht bestätigt werden konnte. Unter den 7 anamnestisch und unter Spitalkontrolle „fieberfreien“ Fällen hatten 5 Patienten kürzere oder längere Zeit zuvor eine Behandlung erhalten (3 Rezidive, 2 ambulante Anbehandlungen zu Hause). Zweimal

waren keine besonderen Gründe für die Afebrilität erkennbar. Bemerkenswerterweise befanden sich 4 der afebrilen Patienten in einem Alter von über 65 Jahren; wir werden später (S 96) noch eingehender die Merkmale der Krankheit im höheren Alter besprechen.

In mehr als zwei Dritteln verlief das Fieber remittierend, in ungefähr einem Viertel (vor allem bei Enterokokken und virulenteren Keimen) intermittierend-septisch. In einigen Fällen zeigte die Kurve eine richtige Continua. Sehr hohe Temperatursteigerungen sind selten, meist lagen die Schwankungen zwischen 37,5 und 39,0°.

Das Fieber reagiert u U schon auf sehr geringe Dosen von Antibiotica und Sulfonamiden. Es kann deshalb zur Verzögerung der richtigen Diagnose und der Behandlung kommen, wenn unter verschiedensten Annahmen (Grippe, Tonsillitis, Bronchitis usw.) eine unterdosierte Therapie mit Antibiotica begonnen und damit meist auch eine Remission erzielt wird. Regelmäßig tritt das Fieber aber einige Tage nach Absetzen der Mittel wieder auf. Allerdings lösen in gewissen Fällen auch spontan Perioden mit mäßig hoher Temperatur solche ohne Fieber ab, so daß die Fiebertabelle einen wellenförmigen Charakter bekommt. Die erwähnte prompte Reaktion auf Antibiotica mit sofortigem Rezidiv des Status febrilis nach Absetzen dieser Medikamente ist ein Warnsymptom und soll geradezu den Verdacht auf eine subakute bakterielle Endocarditis wecken.

Interessanterweise kann das Fieber auch auf eine völlig unspezifische Behandlung, z. B. Causyth, Pyramidon, Aspirin, Butazolidin usw. verschwinden. In der Regel rezidiert es aber nach Absetzen dieser Mittel.

Andere, bereits im Abschnitt „Anamnese“ besprochene, sehr häufige klinische Beobachtungen sind Schweißausbrüche, Frösteln oder Schüttelfrost, Kopfschmerz (vor allem Stirn-Kopfschmerz), abnorme Müdigkeit, Schläppheit, allgemeine Schwäche, Anorexie, Schlaflosigkeit oder erhöhtes Schlafbedürfnis usw. Gewöhnlich ist der Allgemeinzustand im Verhältnis zur Schwere der Erkrankung nicht stark reduziert, und die Symptome sind nur mäßig ausgeprägt. Im Endstadium dagegen können sich Kachexie und Erschöpfung einstellen. In einigen Fällen beobachteten wir schon früh im Verlauf der Krankheit raschen und schweren Gewichtsverlust. Oft waren wir beeindruckt durch profuse Schweißausbrüche und starke Arthralgien; solche Fälle erwecken zu Beginn klinisch leicht den Verdacht auf einen Rheumatismus oder auf eine Tuberkulose!

Zu den Allgemeinsymptomen gehören auch die psychischen Veränderungen, soweit sie nicht durch Hirnembolien, Encephalitis usw. bedingt sind. WEDGWOOD (558) erwähnt: „B in 20% der Erkrankungen „nervöse oder psychische Störungen“. Es sind auch Fälle mit akutem exogenem Reaktionstyp und toxischer Psychose (17) beschrieben, ohne daß autopsisch das Cerebrum pathologisch verändert war.

b) Herz und Kreislauf

Die kardialen Befunde werden in erster Linie durch die vorbestandene Herzläsion geprägt. Ihre Verteilung auf die einzelnen Klappen usw. in unserem Material ist in den Tabellen 7, 9–12 und S. 35 ff. dargelegt.

Wichtig erscheint uns, daß ein Geräusch unter Umständen fehlen kann (212, 369, 479). Damit wird die Diagnose naturhch erschwert. In der Tat war bei Spitaleintritt in 12 Fällen (7 primäre und 5 Fälle mit Hypertonie und Myodegeneratio cordis) kein pathologischer Auskultationsbefund zu erheben. Bei allen diesen Kranken entwickelte sich in der Folge aber doch noch ein Geräusch, welches dann sofort zur richtigen Diagnose fuhrte. Bei diesen Fällen handelt es sich meist um primäre Klappenbesiedlungen, um eine Aorta bicuspidalis, die — wie erwähnt — ohne Auskultationsbefund einhergehen kann, oder um eine Endocarditis des rechten Herzens, die allgemein uncharakteristischer als diejenige des linken Herzens verläuft (26).

Bei der primären Endocarditis hinkt das Geräusch den ubrigen Symptomen immer nach, oft um viele Wochen. Es entwickelt sich am häufigsten an der Aorta (Tabelle 11). Männer sind häufiger betroffen. Nach FRIEDBERG (172) gibt es Fälle, die überhaupt nie ein Herzgeräusch aufweisen. Die Erreger sind im allgemeinen virulenter Keime. In unseren 20 Fällen waren nur 9 durch anhämolytische Streptokokken (α - oder γ -Hämolysen) verursacht, dagegen 3 durch Enterokokken, je 2 durch hämolytische Streptokokken, Staphylokokken und Pneumokokken, 2mal blieben die Kulturen negativ.

Bei den 17 Kranken mit nichtrheumatischer oder kongenitaler vorbestandener Herzklason, d. h. mit Hypertonie, Aortensklerose, Myodegeneratio cordis usw. waren wiederum die Aortenklappen bevorzugt

Krankheit abakteriämisch

Nicht selten ändert sich die Qualität des Geräusches im Verlaufe der Krankheit. Es kann lauter oder rauher werden. Gelegentlich vollzieht sich dieser Wechsel sehr abrupt, z. B. bei Ruptur eines Sehnenfadens oder Abriß einer Klappe. Es entstehen dabei meist ausgesprochen hochfrequente oder musikalische Geräusche. Ohnmachten oder Schocksymptome können Einriß oder Ruptur von Klappensegeln und Sehnenfaden begleiten. Eventuell tritt der Exitus nach akuter Herzinsuffizienz ein. Auch bei vorbestandenden Vitien entwickeln sich unter Umständen neue Geräusche an vorher nicht geschädigten Klappen. So haben wir die Entstehung einer zusätzlichen Aorteninsuffizienz bei 5 Mitralsuffizienzen und je einmal bei Aortenstenose bzw. kombiniertem Mitralklavitium und einer zusätzlichen Mitralsuffizienz bei 4 Aorteninsuffizienzen und je 1 Aortenstenose bzw. kombiniertem Aortenvitium erlebt.

FELTON und LEVINE (178) und LIBMAN und FRIEDBERG (332) beschrieben das Auftreten eines präsysistolischen Geräusches und eines lauten ersten Tones apikal, also den akustischen Befund einer Mitralklason. Bei der Autopsie bestanden

aber große Mitral-Vegetationen, Kugelh thromben im linken Vorhof oder umfangreiche Mitralklappen-Aneurysmen, welche eine „funktionelle“ Mitralstenose erzeugten.

Bei Insuffizienz des linken Ventrikels kann ein Galopp erscheinen. Die Ursachen des seltenen perikarditischen Reibens wurden im Kapitel der pathologischen Anatomie (S. 62) kurz besprochen.

In 2 Fällen haben wir feststellen können, daß ein unter Spitalbeobachtung frisch aufgetretenes Diastolicum im Sinne einer Aorteninsuffizienz nach 1 bzw. 8 Wochen Behandlung wieder verschwunden ist. Wir erklären diese Erscheinung damit, daß sich unter der Therapie reversible entzündliche Verklebungen usw. gelöst haben und die Klappen dadurch wieder voll beweglich und schließfähig geworden sind.

Auf ein auskultatorisches Kriterium zur Diagnose linksseitiger intrakardialer Thromben bei Endocarditis lenta hat kürzlich Berger (38) hingewiesen. Festhaftende Klappenthromben sollen über der rechten Carotis ein rauhes, konstantes systolisches Geräusch, welches über dem Herzen selbst nicht gehört werden kann, verursachen.

Wenn wir anhand klinischer Beobachtungen bei allen 172 Patienten den Befall der Aorten-, Mitral- und Aorten-Mitralklappen in irgend einem Zeitpunkte

rheumatischer Kardopathie erreicht die aortale Lokalisation der subakuten bakteriellen Endocarditis zahlenmäßig ungefähr die Frequenz des Mitralklappenbefalles. Wir schließen daraus, daß die Mitralklappen bei der bakteriellen Endocarditis deshalb in erster Linie befallen werden, weil die Mitralfehler am häufigsten sind, daß die Krankheit an sich aber an den Aortenklappen leichter angeht. Wahrscheinlich spielt hier die größere hämodynamische Belastung der Aortenklappen eine Rolle.

Selbstverständlich ist nicht jedes hörbare systolische Geräusch einfach bakterieller Besiedlung gleichzusetzen, können hierfür doch auch extrakardiale Faktoren wie Fieber, Anämie usw. verantwortlich sein. Ist das Geräusch aber laut, rauh, konstant und mit anderen typischen klinischen und röntgenologischen Symptomen kombiniert, ist die Annahme einer Bakterienansiedlung höchst wahrscheinlich.

Tabelle 16 Klappenbefall bei allen 172 Patienten auf Grund klinischer Befunde (in irgendeinem Zeitpunkt der Erkrankung)

	46	} 57
	0	
	5	
	28	} 54
	11	
	15	
Aorten- und Mitralklappen kombiniert		
Rheumatische Vitien	30	} 42
Unter Beobachtung entweder Mitralis oder Aorta zusätzlich neu befallen	12	
Kongenitale Vitien		19

Das extrem seltene Vorkommen bei Mitralklappenstenose haben wir bereits S 37 diskutiert

Der *Blutdruck* zeigt kein spezifisches Verhalten. Er ist bestimmt durch das zugrunde liegende Vitium

tionen (Embolien, Klappeneintrissen usw.)

Der *Puls* entspricht ebenfalls der bei den vorhandenen Herzfehlern zu erwartenden Qualität. Darüber hinaus bestand aber als direktes Symptom der akuten Herzschiidigung in allen FAllen eine *Tachykardie*, die bei relativ niedriger Temperatur regelmAssig iiber der durch das Fieber verursachten Frequenzbeschleunigung lag, und die lange nicht immer mit einer Dekompensation einherging. Die Tachykardie iiberdauert zudem meist recht lange die therapeutisch herbeigefiihrte Entfieberung.

Die *HerzgrOBe* war in 158 FAllen rontgenologisch beurteilbar. Der Lungen-Herzquotient war normal ($\geq 1,9$) in 82 FAllen (52%), abnorm ($< 1,9$) in 76 FAllen (48%), die HerzvergrOBerung war mittelschwer (Lungen-Herzquotient $1,7-1,9$) in 46 FAllen (29%) und schwer (Lungen-Herzquotient $< 1,7$) in 30 FAllen (19%). Dies entspricht der bereits erwahnten Beobachtung, daB sich die meisten Patienten vor der akuten Erkrankung in einem bezuglich Herzfunktion guten Zustand befinden, und daB nur etwa 55% der Patienten (s unten) je eine Herzinsuffizienz entwickeln.

Die *Herzinsuffizienz* ist — wie erwahnt — in der ersten Phase der Erkrankung nicht haufig. Die bakterielle Endocarditis befallt gewohnlich den gut kompensierten, jungeren Herzpatienten, worauf 1918 schon LIBMAN (330) hingewiesen hatte. Nur 11 der 172 Falle, d. h. 7%, zeigten schon vor der Erkrankung (leichte) Stauungserscheinungen. Relativ fruh im Verlaufe der Erkrankung traten solche in 41 FAllen auf. Im Zeitpunkte des Spitaleintrittes lag somit bei total 52 (30%) Patienten

Verlaufe der ganzen Erkrankung irgendeinmal kardial dekompensiert, und 78 (45%) beuahrten trotz der schweren Herzschiidigung eine normale Funktion. iiber ahnliche (137, 394 u a) oder hOhere (281, 399 u a) Prozentsatze berichten auch andere Autoren.

Trotz der Tatsache, daB in 45% Herzinsuffizienz Symptome fehlen, muB schon hier die spater noch eingehend besprochene Bedeutung des Herzversagens fur die Fruh- und besonders fur die Spatprognose hervorgehoben werden. Das Ausbleiben

einer Herzinsuffizienz kennzeichnet die günstigen, das Auftreten einer solchen die ungünstigen Fälle. Denn seit der Möglichkeit, den infektiösen Prozeß durch Antibiotica zu heilen, ist die Herzinsuffizienz die entscheidende Komplikation und die weitaus wichtigste Todesursache.

EKG-Veränderungen

Arrhythmien sind nicht besonders häufig. Sie kommen im Vergleich zu den akuten rheumatischen Herzleiden relativ selten vor (52, 322, 367, 468, 495, 496, 553). Besonders Vorhofflimmern wird nur selten (etwa 2—7%) beobachtet [(52, 63, 102, 115, 137a, 178, 332, 367, 468) s. auch S. 49]. Die Feststellung eines Vorhofflimmerns, wenigstens im Frühstadium, spricht differentialdiagnostisch in unklaren Fällen gegen subakute bakterielle und für rheumatische Endocarditis (322, 332, 553).

Auch nach unserer Erfahrung ist *Vorhofflimmern* eine Seltenheit. Wir haben es nur einmal im Frühstadium beobachtet. In 18 weiteren Fällen war dieses erst nach progredienter Verschlechterung oder längerer Krankheitsdauer zusammen mit Herzinsuffizienz usw. aufgetreten. In 2 letal verlaufenen Fällen entwickelte sich Vorhofflattern. Das Auftreten von Vorhofflimmern und Vorhofflattern ist ein *signum malum omnis* (S. 136).

Extrasystolen sind ebenfalls nicht häufig. Ektopien supraventrikulären Ursprungs wurden in 14 (9%) Fällen, solche ventrikulärer Natur in 25 Fällen (15%) registriert. 5mal kamen *paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien* vor. 4mal bestand eine ausgesprochene Sinusarrhythmie, 5mal vorübergehend ein Aschoff-Tawara-Knotenrhythmus.

Die häufigste Reizleitungsstörung ist der *partielle AV-Block 1 Grades* (AV-Verlängerung über 0,2 sec), die in 27 unserer 164 elektrokardiographisch kontrollierten Kranken festgestellt wurde. Diese Frequenz von 16% stimmt überein mit den Angaben FRIEDBERG's (172), der die Störung in 15% beobachtete. Sie hat — wie der in je einem Fall beobachtete partielle AV-Block 2 Grades und sinoauriculäre Block — insofern klinische Bedeutung, als daraus ohne vorangegangene Glykosidtherapie auf eine myokarditische Schädigung geschlossen werden darf. Entsprechende Beispiele sind S. 55 näher beschrieben. Wir haben den Eindruck, daß die AV-Reizleitungsstörungen seltener geworden sind, seit die Krankheit konsequent mit hohen Antibiotica-Dosen behandelt wird.

Ein *totaler AV-Block* lag in 5 Fällen vor. Alle litten an einer Endocarditis der Aortaklappen. Auf Grund anatomisch-pathologischer Beobachtungen (S. 55) (153, 476a) ist in solchen Fällen oft die Vorhofscheidewand bzw. die Gegend des Aschoff-Tawara-Knotens entzündlich infiltriert. Bei 2 Kranken war der totale AV-Block durch ein Adams-Stokes-Syndrom kompliziert, beide starben in einem solchen Anfall.

AV-Blockierungen verschiedenen Grades sind also nicht selten. Sie sind aber sicher nicht so häufig wie bei akuten rheumatischen Herzerkrankungen, für die ja der partielle AV-Block 1 Grades eine typische Komplikation darstellt.

Schenkelblockbilder im Elektrokardiogramm wurden 10mal festgestellt (6%), und zwar 6mal dasjenige des Linksschenkelblockes, 4mal dasjenige des Rechtsschenkelblockes. 3mal war diese Veränderung nur intermittierend vorhanden. Es ist bei der Endocarditis lenta auch über ein reversibles Wolff-Parkinson-White-Syndrom berichtet worden (586).

Die übrigen abnormen EKG-Befunde der 164 untersuchten Fälle betrafen eindeutig *pathologisch veränderte Nachschwankungen* (92 Fälle, 56%), *Linkshypertrophiebilder* (59 Fälle, 36%), *Rechtshypertrophiebilder* (2 Fälle von kongenitalen Vitien), *Infarkte* (9 Fälle, = 8 61 und 78 über Coronarembolien), QT-Verlängerungen (6 Fälle) und Vorhoffschädigungen (20 Fälle, 12%). DONZELOT u. Mitarb. (137a) verwerten in fraglichen Fällen die Seltenheit der Rechtshypertrophie, die zum seltenen Auftreten unserer Krankheit bei Mitrastenosen paßt, als differentialdiagnostisches Kriterium für eine rheumatische und gegen eine bakterielle Endocarditis.

Das Elektrokardiogramm blieb in 61 Fällen (37%) normal.

Unter 103 durch Kontrollen genügend belegten Verlaufsbeobachtungen kam es neu zum Auftreten einer pathologischen Nachschwankung bei initial normaler Kurve in 18 Fällen, zu einer vorübergehenden oder definitiven Verschlechterung des primär schon abnormen Befundes in 50 Fällen. Eine deutliche Besserung bzw. Normalisierung unter der Behandlung war in 52 Fällen zu beobachten.

Die *Bedeutung der elektrokardiographischen Befunde* liegt darin, daß sie einen Anhaltspunkt für das Ausmaß der Herzschädigung, vor allem der Myocarditis, geben und prognostisch verwertbar sind (S. 136). Bestehen eindeutig pathologische Nachschwankungen, intraventrikuläre und atrioventrikuläre Blockierungen, Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, gehäufte Extrasystolen, oder verstärken sich diese Störungen trotz Behandlung bzw. treten sie neu auf, weist dies auf eine progressive Herzmuskelschädigung und erhöhte Gefährdung durch Herzinsuffizienz oder plötzlichen Exitus hin. Das Vorkommen von eindeutig pathologischen Herzstromkurven in 63% korreliert einigermaßen mit den pathologisch-anatomischen bzw. histologischen Myocardbefunden (Myocarditis in 57% der genauer untersuchten Fälle) und zum Auftreten der Herzinsuffizienz (55%).

Das Elektrokardiogramm soll in den abakteriämischen Fällen häufiger und stärker pathologisch verändert sein als in solchen mit positiven Blutkulturen (137a), was für unser Material nicht zutrifft.

Im Vergleich zu den elektrokardiographischen Veränderungen bei rheumatischen Herzkrankheiten ergeben sich differentialdiagnostisch verwertbare Unterschiede! Die relative Seltenheit von Arrhythmien, insbesondere von Vorhofflimmern, intraventrikulären und atrioventrikulären Blockierungen usw., die beim

Herzvergrößerung diese Diagnose stützt. In den rechtspräkordialen Ableitungen sind angeblich bei bakterieller Endocarditis pathologische Nachschwankungen häufiger als bei anderen Typen von Klappenerkrankungen, ungewöhnlich hohe Amplituden dagegen seltener als bei unkomplizierten rheumatischen Vitien. Eine Low-Voltage soll prognostisch ungünstig sein (192a)

Ein einziges Elektrokardiogramm sagt naturgemäß nicht viel aus. Reihenuntersuchungen im Verlaufe der Krankheit dagegen zeigen eine gute Korrelation mit dem klinischen Ablauf. Besserungen gehen parallel der klinischen Erholung, Entwicklung eines Schenkelblockes, eines AV-Blockes, eines Vorhofflimmerns kennzeichnen vor allem ungünstige Fälle

c) Embolische und vasculäre Manifestationen

Embolische Komplikationen gelten als pathognomonisch. Sie können als Erst- oder Frühsymptom auftreten, häufiger in fortgeschrittenen Stadien und selbst in der durch Antibiotica herbeigeführten Heilungsphase. Wir haben Embolien noch Wochen nach der im geheilten Zustand erfolgten Entlassung beobachtet, ohne daß ein Rezidiv aufgetreten war. Sicher ist die Natur dieser Spatembolien verschieden, indem sie keine Bakterien und frisch entzündliche nekrotische Klappen-Partikelchen mehr enthalten, sondern „sterilisierten“, locker haftenden Bestandteilen der granulierend-fibrotisch heilenden Klappen entsprechen.

Ungefähr ein Viertel der Patienten (43 von 172 Fällen) gaben beim Eintritt ins Spital Makroembolien verschiedener Organe an (Tabelle 17).

Tabelle 17 Auftreten von Makroembolien (82 von 172 Patienten)

Milz	35 Fälle
Hirn	26 Fälle
Nieren	24 Fälle
Arterien der Extremitäten	18 Fälle
Lungen	16 Fälle
Coronarien	9 Fälle
Mesenterium	8 Fälle

Sie sollen bei Viridans-Endocarditiden häufiger sein als bei Enterokokken-Infektionen (351). Bei 9 Kranken (5mal Apoplexie, je 1mal Milzinfarkt, Embolie in die Arteria poplitea, Mesenterialembolie, Nierenembolie) kennzeichnete die Embolie den Ausbruch der Erkrankung.

Große bis mittelgroße Gefäße werden bevorzugt. Ebenfalls in ungefähr einem Viertel waren „Mikroembolien“ in die Haut (sog. Oslersche Knötchen) aufgetreten (s. S. 80).

Im Verlaufe der ganzen Hospitalisation zeigten 82 Kranke (47%) embolische Komplikationen (Tabelle 17). Meist traten diese multipel oder rezidivierend auf, weshalb bei diesen 82 Patienten zumindest 135 Makroembolien diagnostiziert wurden.

Am häufigsten ist der von akutem Schmerz im linken Oberbauch, eventuell von Ausstrahlungen in die linke Schulter, ins Praecordium oder in den Rücken begleitete *Milzinfarkt* (35 Fälle, 25%). Lokal ist die Milzregion dolent, gelegentlich besteht während 1—2 Tage Perisplenitis mit Reiben. Ausnahmsweise rupturiert die Infarktmilz mit konsekutiver Peritonitis oder Peritonealblutung (172, 248, 391, 578). Milzinfarkte weisen eine etwas größere Disposition zur Einschmelzung und Abscedierung auf als die übrigen Infarkte (diese ist aber auch hier immer noch selten¹⁾). Im allgemeinen ist der Milzinfarkt harmlos und verursacht keine schwerwiegenden Komplikationen.

Zahlenmäßig an zweiter Stelle folgt die wegen Mortalität und Invalidität wichtigere *Hirnembolie* (26 Fälle, 15%). Auch hier sind die großen Gefäße, besonders die *Arteria cerebri media*, bevorzugt, kam es doch in 20 Fällen zur Ausbildung von transitorischen oder bleibenden Hemiparalysen oder Monoplegien mit oder ohne motorische Aphasie. Eine 22jährige Patientin zeigte klinisch Cerebralsymptome ohne Herdzeichen, autopsisch wurde eine Frontallappenembolie festgestellt. Bei einem anderen Kranken trat perakut heftiger Schwindel auf, der auf eine embolische zentrale Vestibularisschädigung zurückgeführt wurde. Multiple kleinere und größere Embolien mit Blutungen in beiden Hemisphären und einem Subduralhämatom wurden autopsisch bei einer im cerebralen Koma verstorbenen Frau festgestellt, bei der eine Thrombocytopenie bestanden hatte (S. 91).

In einem relativ großen Anteil diagnostizierten wir auf Grund eines lumbalen Schmerzes, einer Miktionsstörung (Passage eines Coagulums durch die Harnwege), einer Hämaturie *Niereninfarkte* (24 Fälle, 14%). Vorübergehende leichte bis mäßige Erhöhungen des Rest-N sind dabei häufig. Autopsisch ist der Infarkt der häufigste Nierenbefund (etwa 50%) (S. 86).

Extremitäten-Embolien traten in 11 Fällen (10%) auf. Obschon Blässe oder Cyanose, Unterkühlung usw. meist deutlich waren, entwickelte sich nie eine Gangrän. Die Embolien verteilen sich auf die *Arteria femoralis* oder *Arteria femoralis profunda* (6 Fälle), *Arteria radialis* (4 Fälle), *Arteria tibialis posterior* (3 Fälle), *Arteria brachialis* (2 Fälle), *Arteria gluteae* (Hämatom, Ischialgien) (2 Fälle) und *Arteria ulnaris* (1 Fall).

Lungenembolien kamen in 15 Fällen (9%) vor, und zwar 7mal (d. h. in etwa der Hälfte) bei kongenitalen Vitiën (Fallotsche Triologie, offener Ductus Botalli, 5 Ventrikelseptumdefekte), 1mal bei einer klinisch nicht erfaßten Tricuspidalendocarditis und 6mal auch bei linksseitiger Endocarditis. Bei 2 dieser 6 Fälle war eine periphere Thrombophlebitis die Emboliequelle. Bei 3 Kranken blieb der Ursprung unbekannt; klinisch kann natürlich ein gleichzeitiger Befall der Tricuspidal- oder Pulmonalklappen nicht ausgeschlossen werden.

Die 9 Fälle von *Coronarembolien* (s. auch S. 61) lokalisierten sich 7mal in die Arteria coronaria dextra (Hinterwandinfarkt im Elektrokardiogramm, 3 Autopsien), und 2mal in die Arteria coronaria sinistra (1 ausgedehnter und 1 rudimentärer Vorderwandinfarkt). 3 Hinterwandinfarkte und der ausgedehnte Vorderwandinfarkt betrafen Patienten, die ihrer Krankheit erlegen sind. Klinisch wurde nur 3mal ein Infarktereignis registriert, denn in fortgeschrittenen Stadien standen meist andere Manifestationen wie Herzinsuffizienz, multiple Embolien in andere Organe, Urämie usw. im Vordergrund, so daß die Diagnose erst bei der nächsten Kontrolle des Elektrokardiogramms oder autopsisch gestellt wurde. Die embolische Entstehung des Infarktes beschränkt sich praktisch auf die ulceropolypöse Endocarditis. Embolisch-bakterielle Hinterwandinfarkte sollen die schlechtere Prognose haben als solche der Vorderwand.

Mesenterialembolien (akuter Schmerz, Haematemesis, Melaena, Durchfälle, Ileus usw.) komplizierten 8 (5%) der 172 Fälle. Selbstverständlich kann ein Abdominalschmerz auch anders entstehen, z. B. durch Leberstauung, durch Nieren-, Milz- oder Pankreasinfarkt usw. Fast immer ist die Arteria mesenterica superior betroffen. Eine eingehende Beschreibung dieser Komplikation stammt von HEDINGER (226) (s. auch S. 64).

Die *mykotischen Gefäßaneurysmen* (6 Fälle) sind klinisch zu vermuten, wenn eine Subarachnoidalblutung oder Zeichen einer Encephalorrhagie auftreten, wenn sich an typischer Stelle (Aorta, Arteria mesenterica superior, periphere Arterien) schmerzhafte, pulsierende Resistenzen entwickeln, oder wenn ein richtiges arterielles Aneurysma [Aorta thoracalis, Milz- (528), Coronararterien (502) usw.] entdeckt wird. Ruptur und Blutung verlaufen in der Regel tödlich, abgesehen von Aneurysmen der Extremitätenarterien, deren Hämatome durch Muskeln und Fascien abgekapselt werden, sie sind auch leichter zu operieren. Die Diagnose ist, falls das Aneurysma nicht relativ groß und wegen seiner anatomischen Lokalisation der Untersuchung nicht leicht zugänglich ist, schwierig. Wir nahmen ein mykotisches Hirnaneurysma in 2 Fällen auf Grund eines blutigen Liquors und cerebraler Symptome an. Tatsächlich bestanden bei der Autopsie stecknadelkopf- bis kirschgroße mykotische

Aneurysmen der Arteria cerebri media mit Durchbruch in den Subarachnoidalraum und massiver Blutung im ganzen Centrum semiovale. Zweimal war das mykotische Aneurysma der Arteria radialis bzw. der Arteria tibialis posterior direkt palpabel. Ein Aneurysma des rechten Sinus valsalvae aortae wurde zwar klinisch nicht diagnostiziert, konnte aber nach der Autopsie retrospektiv auf den Röntgenaufnahmen vermutet werden.

Einschmelzungen der Infarkte haben wir klinisch nie angenommen. Sie sind eine Ausnahme (208) und kommen noch am ehesten bei Enterokokken und in der Milz vor. Autopsisch dagegen wurden eine herdförmige eitrige Myocarditis (1 Fall), ein vereiterter Milzinfarkt mit Perforation und subphrenischem Absceß (1 Fall), embolische subcorticale Abscesse der Großhirnhemisphären mit purulenter Leptomeningitis (1 Fall) und ein Nierenabsceß (1 Fall) gefunden.

In 15 Fällen (etwa 10%) traten *Thrombophlebitiden* auf. Auch auf Grund der klinischen Beobachtungen scheinen uns Venenkomplikationen nicht so selten, wie in Lehrbüchern angegeben.

d) Milz, Leber, Gastrointestinaltrakt

In 100 der 172 Fälle konnte die Milz direkt palpiert werden, 5mal wurde lediglich perkussorisch und 5mal nur radiologisch eine vergrößerte Milz festgestellt. In 2 Fällen war die Milzgröße unbekannt. In 57 Fällen (ein Drittel) fehlte klinisch die Splenomegalie. Die Milz fühlt sich zu Beginn eher weich, in späteren Stadien derber an und ist meistens von mäßigem, nur selten von größerem Ausmaß. Wir verfügen aber über die Beobachtung einer bis zum Nabel reichenden, sehr großen und derben Milz, welche klinisch als Splenomegalie bei Leukämie imponierte. Autopsisch ist die entzündliche Milzschwellung ein obligater Befund (S. 66), selbst wenn sie klinisch nicht festgestellt wird. Die Diskrepanz ergibt sich aus den Fehlerquellen der Milzpalpation bei Adipositas, bei nur geringgradig vergrößertem, relativ weichem oder nach oben an das Zwerchfell adhärentem Organ usw.

Die Milzinfarkte und ihre Komplikationen sind S. 77 besprochen.

In der Regel verkleinert sich unter wirksamer Therapie ein Milztumor mittlerer Größe in etwa 1—2 Wochen deutlich. Seltenerweise kann er Wochen bis Monate zusammen mit Dysproteinnämie und reticulärer Reaktion im Knochenmark trotz bakteriologisch sangerter Endocarditis nachweisbar bleiben (s. auch S. 100).

Die Leber wurde in 47 Fällen, d. h. knapp einem Viertel, vergrößert gefunden. Meist war sie gleichzeitig erhöht konsistent und leicht dolent (Stauung). Auch ohne Dekompensation ist die Leber nicht selten leicht vergrößert und induriert. Hierfür ist eine intensive Reaktion des

reticuloendothelialen Systems verantwortlich (97, 482) Die Leberfunktionsprüfungen fielen in gut einem Drittel bis zur Hälfte der untersuchten Fälle pathologisch aus.

Die alkalische Phosphatase war in III der 48, die Bromsulfaleinprobe in II der 12 untersuchten Fälle abnorm. Das Serumhämoglobin dagegen war seltener (in 15 der 137 darauf kontrollierten Fälle) und stets nur geringgradig (maximal 2,8 mg-%) erhöht. Die Prothrombinkonzentration nach QUICK wurde in 71 Fällen bestimmt; 21mal war sie eindeutig erniedrigt. Diese Befunde sind als Leberparenchymschädigung oder als Stauung zu deuten.

In der Literatur werden seltene Fälle mit Ikterus, welcher ja bei der akuten bakteriellen Endocarditis oder bei der akuten Sepsis nicht so selten ist, erwähnt, besonders bei Gonokokken-Endocarditis (332) und bei massiver Hämolyse (383).

Störungen von seiten des Magen-Darmtraktes sind anamnestisch häufig (Tabelle 14). Anorexie, Nausea, Vomitus, Schmerzen, Durchfälle usw. können durch Stauung, Embolien, Uramie, Toxämie, cerebrale Komplikationen usw. bedingt sein.

e) Haut- und Schleimhautmanifestationen

Das *casé au lait-kolorit* gilt für die Endocarditis lenta als „klassisch“ und wird durch das Zusammentreffen von Anämie und Cyanose erklärt. Nach unserer Erfahrung ist es aber seltener als die einfache, oft sehr ausgesprochene Blasse. Gelegentlich besteht auch eine mehr graufahle Blasse, ähnlich derjenigen bei Nierenkrankheiten.

Es ist eine ganze Reihe von Hautsymptomen beschrieben worden. Die wichtigsten sind die Oslerischen Knötchen, die Petechien, die Jancway-Flecken und die subungualen Splitterhämorrhagien.

Oslerische Knötchen [schon 1899 von HEUBNER (233) erwähnt, 1909 von OSLER (409) genau und als für die Lenta-Sepsis typisch beschrieben] sind pathognomonisch für die Erkrankung. Sie wurden in der Anamnese der 172 Fälle 45mal, d. h. in 25% angegeben und während der Spitalbeobachtung in 49 Fällen (28%) objektiviert. In früheren Literaturangaben ist der Prozentsatz höher [z. B. LIBMAN und FRIEDBERG (332) 50%]. Wahrscheinlich sind auch die Oslerischen Knötchen seit der Anwendung von Antibiotica seltener geworden (394). Angeblich sind sie bei Enterokokken-Endocarditis weniger häufig als bei der *Viridans-Lenta*. Sie entsprechen linsen- bis erbsengroßen, leicht erhabenen, bläulichrötlichen, stets sehr schmerzhaften Knötchen mit gelegentlich abgeblästem Zentrum. Sie treten meist plötzlich innerhalb Tagen oder Stunden auf, um ebenso rasch wieder zu verschwinden; am häufigsten sind sie an den Fingerbeeren, ferner am Thenar oder Hypothenar, an den Zehenspitzen und Fußsohlen. Wir haben sie einmal auch am Abdomen und am Vorderarm gefunden. Wegen der heftigen Schmerzen

bemerkt der Patient diese Knötchen meist spontan oder kann ihr Auftreten voraussagen, selbst wenn sie noch nicht gesehen oder palpiert werden. Gelegentlich ist nur ein punktförmiger Schmerz vorhanden, ohne daß das Knötchen je direkt nachweisbar wird.

Sublinguale Oslersche Knötchen werden gelegentlich mit Panaritien verwechselt. Sie sind wahrscheinlich auch Ursache der sog. Splitterhämorrhagien der Fingernägel (S. 82).

Die Oslerschen Knötchen enthalten keine Bakterien und vereitern praktisch nie. Ein einziges Mal haben wir Abscedierung und Aufbruch beobachtet.

OSLER (409) nahm eine Capillarembolie an. MERKLEN und WOLF (380) und später zahlreiche andere Autoren (s. Pathologie-Kapitel) dagegen glauben an eine oberflächlich gelegene, circumscripte, infektiös-allergisch ausgeloste Arterioitis bzw. Capillaritis. Auffällig ist die Tatsache, daß die Oslerschen Knötchen sonst bei keiner anderen Krankheit gefunden werden, obschon generalisierte Arteritiden und Capillaritiden auf immunpathologischer Grundlage heute in der Klinik keine Seltenheit darstellen.

Petechien der Haut fanden sich bei 25 Patienten (4%). Nach FRIEDBERG (172) sind sie häufiger als die Oslerschen Knötchen. Sie sind unspezifisch und erinnern an die bei akuter Sepsis in schubweiser Aussaat auftretenden Petechien. Sie haben ein weißlich- oder gelblichgraues Zentrum, sind leicht über die Haut erhaben und befallen nicht selten auch Schleimhäute (besonders Conjunctiva, Mund- und Rachenschleimhaut) sowie den Augenhintergrund (S. 85). Im Vergleich zu den bei akuter Sepsis beobachteten Petechien sind diejenigen der Lenta-Sepsis im allgemeinen aber kleiner, weniger erhaben und meist vereinzelt auftretend. Sie bevorzugen die obere Thoraxapertur, die Hände und bei ambulanten Patienten die Unterschenkel. Ursache ist eine hämorrhagische Diathese auf Grund toxischer Capillarschädigung. Die embolische Genese wird allgemein abgelehnt, und Bakterien sind nie nachgewiesen worden. Im Gegensatz zu den Oslerschen Knötchen liegen u. W. keine histologischen Untersuchungen vor, welche auf eine Vasculitis hinweisen, so daß ein grundsätzlich verschiedenes Phänomen vorzuliegen scheint. Selten tritt eine allgemeine Purpura auf. Meist liegt dann eine Thrombocytopenie vor. Auf die latente oder manifeste hämorrhagische Diathese bei subakuter bakterieller Endocarditis kommen wir nochmals zurück (S. 92).

Amerikanische Autoren grenzen vom Oslerschen Knötchen noch die sog. *Janeway-Flecken* ab. Sie sollen größer (bis 4 und 5 mm), nie schmerzhaft, bisweilen recht deutlich über das Hautniveau erhöht sein und multipel (z. B. in der Zahl von 5—10), vor allem an Handtellern und Fußsohlen aufschließen, eventuell direkt ein erythematöses Bild

verursachend. In Europa wird diese Hautläsion, die übrigens typischer für die akute als für die subakute bakterielle Endocarditis sein soll, kaum je erwähnt und gewöhnlich nicht besonders von den Petechien oder Oslerschen Knötchen unterschieden. Auch wir finden lediglich in 2 Krankengeschichten Eintragungen, die der eben gegebenen Beschreibung entsprechen könnten.

BLUMER (52) hat 1923 auf die „splitter hemorrhages“, d. h. *Splitter-Hämorrhagien unter den Fingernägeln* (vertikal verlaufende hämorrhagische Streifen subungual) hingewiesen. In der Folge ist dieses Symptom von zahlreichen Autoren immer wieder erwähnt worden. Wir selbst sehen keine sichere Möglichkeit, diese „Splitter-Hämorrhagie“ von einem subungual gelegenen Oslerschen Knötchen zu differenzieren. Sie können übrigens auch bei vielen anderen Krankheiten und auch bei Gesunden gesehen werden.

Der Vollständigkeit wegen erwähnen wir, daß in 6 Fällen ein Herpes labialis und 3mal bei sehr chronischem Verlauf ein Herpes zoster bestand.

Die besprochenen spezifischen Hautläsionen der subakuten bakteriellen Endocarditis sind diagnostisch äußerst wertvoll. Besonders im Frühstadium oder in Zweifelsfällen muß das ganze Integument täglich genau darauf untersucht werden. Ebenso sorgfältig sind die Mund- und Rachenschleimhaut, die Conjunctiva (inklusive Eversion der Lider) und die Retina zu kontrollieren.

1) Nieren- und Urogenitalsystem

Die Nierenbeteiligung, vor allem die *Hämaturie*, ist ein charakteristischer und regelmäßiger Befund. Die Pathogenese der entzündlichen renalen Komplikationen, nämlich der Herdnephritis Löhlein und der diffusen Glomerulonephritis wurde im pathologisch-anatomischen Abschnitt diskutiert (S. 65). Vor allem die „hyperergische“ abakteriämische Nachkriegsendocarditis zeigte schwere und diffuse Nierenschäden.

Tabelle 18. Nierenbeteiligung bei 172 Fällen von *Endocarditis lenta*

Herdnephritis	58 Fälle	(33%)
Infarkt	24 Fälle	(14%)
Diffuse Glomerulonephritis	6 Fälle	(3%)

inklusive Uramie (45, 46, 191, 236, 332, 485, 516). Renale Insuffizienz — chronisch oder transitorisch — kommt häufiger vor, als der Kliniker im allgemeinen vermutet (332, 479). Unter Umständen beherrscht die renale Symptomatologie völlig das klinische Bild (46, 479).

Einer geringen *Albuminurie* allein braucht keine besondere Bedeutung zuzukommen. Sie ist sehr häufig (nur bei 32 der 172 Patienten war sie

nicht nachweisbar), selbst wenn Nephritis und Infarkte fehlen, und erklärt sich durch Fieber, Stauung, Toxämie usw.

Hamaturie ist das Leitsymptom. Meist finden sich nur wenig Erythrocyten pro Gesichtsfeld. Ist dieser Befund konstant, mit Albuminurie und Cylindrurie kombiniert, und fehlen Blutdrucksteigerung oder erhebliche bzw. anhaltende Nierenfunktionsstörungen (zum mindesten initial), liegt eine sog. *Löhlein-Herdnephritis* vor. Die Cylinder treten im Sedimentsbefund im allgemeinen gegenüber der Erythrocytenzahl stark zurück. Wir haben keinen Fall beobachtet, bei dem die Cylindrurie das Sedimentsbild beherrscht hätte. Hyaline Cylinder sind seltener als granulierte. Leukocyten sind in fast allen Fällen in geringer bis reichlicher Zahl nachweisbar, aber nicht so konstant und ausgeprägt wie die Erythrocyten. Die Häufigkeit der auf Grund dieser Kriterien diagnostizierten Herdnephritis betrug in unserem Material 33% (58 der 172 Patienten). Wir müssen betonen, daß wir auch bei Herdnephritis nicht selten Rest-N-Erhöhlungen sahen.

Die *diffuse Glomerulonephritis* wird von vielen Autoren überhaupt nicht erwähnt. Zweifellos kommt sie vor, wenn auch selten. Wir beobachteten 6 Fälle. Ist der Sedimentsbefund sehr ausgesprochen, enthält er vor allem viele Cylinder, kommt es zur Urämie, Odembildung und Blutdrucksteigerung, ist die Diagnose einer diffusen Glomerulonephritis gegeben. Solche Fälle werden aber kaum beobachtet. Häufiger sind nur einzelne dieser Symptome vorhanden (236, 516). Relativ häufig fehlen Hypertonie und Odembildung. Nur einmal stützte sich unsere Diagnose auf das klinische Vollbild der diffusen Glomerulonephritis (der Fall wurde auch lange als Endocarditis lenta verkannt).

Die häufigste renale Komplikation bei der Autopsie ist der Infarkt (S. 66), welcher in der klinischen Beobachtung an zweiter Stelle figuriert. Er wurde in 24 der 172 Fälle (14%) wegen eines Schmerzereignisses und einer meist akut auftretenden, gewöhnlich massiven Hämaturie diagnostiziert. Auf Grund der autopsischen Erfahrungen sind wir der Ansicht, daß klinisch eher zu viele Herdnephritiden und zu wenig Infarkte angenommen werden. Sicher können Niereninfarkte kleineren oder größeren Ausmaßes auch völlig symptomlos verlaufen.

Steigerungen des Rest-N oder des Harnstoffes im Blut bestanden in 36 Fällen der darauf kontrollierten 143 Fälle (etwa 25%). 20mal handelte es sich um eine vorübergehende Rest-N-Erhöhlungs, 16mal bestand eine chronische Urämie. Einmal erfolgte der Exitus im akuten Stadium der diffusen Glomerulonephritis mit Urämie, einmal ging die Nephritis über in eine chronische Schrumpfniere.

Kombinationen der drei hauptsächlichsten Syndrome (besonders Herdnephritis und Infarkt) sind häufig.

Klinisch keine Anhaltspunkte für irgendeine renale Schädigung hatten 98 Patienten, d. h. 57%. Dieser Anteil erscheint bemerkenswert hoch. Die meisten Statistiken der Literatur bewegen sich um 30—40%.

Symptome von seiten der *Harnwege* sind möglich, z. T. als Cystopyelitis, ■ T. als Folge der Passage von Blutcoagula durch die unteren Harnwege (Koliken usw.). Sie können sogar die diagnostischen Überlegungen des erstbehandelnden Arztes irreführen. Die in einem Falle festgestellte vorbestandene Hydronephrose bildete mit ihrer Superinfektion die Eintrittspforte der Enterokokken.

Die Nierenstauung braucht nicht besonders besprochen zu werden.

g) Zentralnervensystem

Störungen im Bereich des Zentralnervensystems betreffen *Embolien* (26 Fälle), *mykotische Aneurysmen* (3 Fälle · S 78), ferner *Arteritiden*, *Thrombosen* und ganz selten *Hirnbräuse* (208). Folgen der Embolien und Thrombosen sind *Encephalomalacien*, die entsprechend ihrer Lokalisation die verschiedensten, hier nicht weiter erörterten Ausfälle erzeugen. Als Folge der Ruptur von mykotischen Aneurysmen, eventuell auch der hamorrhagischen Diathese kommt es zu intracerebralen, intraventriculären oder subarachnoidalen Blutungen. Wie häufig Gefäßverschlüsse infolge Arteritis (5a, 307, 508) mit oder ohne sekundäre Thrombose vorkommen, ist nicht genügend untersucht.

Encephalitis und *Myelitis* wurden in älteren Publikationen immer wieder als typische Komplikationen genannt (164, 177, 295, 307, 327, 375, 396, 508, 514a, 585 u. a.). Metastatisch-entzündliche Herde sind ihr morphologisches Substrat; auch eine allergische bzw. hyperergische Reaktion (550) des Zentralnervensystems oder eine bakterientoxische Schädigung (177) wurden diskutiert. Klinisch scheint uns aber die Abgrenzung gegenüber den viel häufigeren vasculären Komplikationen des Zentralnervensystems nicht immer möglich.

Wir haben in 2 Fällen die Diagnose einer Encephalitis gestellt. Im 1. Falle (34-jähriger Mann, Viridans-Endocarditis) bestanden Sopor während Tagen, Ataxie, deutliche Eiweißvermehrung und pathologische Parenchymkurven im zellarmen Liquor. Alle Störungen bildeten sich vollständig zurück. Im 2. Falle eines 56-jährigen Mannes erfolgte die Einweisung wegen Fieber, Hemiparese, Hemianaesthesie, Asterocognosie rechts und Facialisparese links, d. h. wegen eines linksseitigen Parietallappensyndroms. Die erste Untersuchung ergab wasserklaren Liquor mit 39 Zellen (vorwiegend Lymphocyten) und pathologische Eiweißreaktionen bei normalen Kolloidkurven; der Herzbefund war unauffällig, die Liquorkulturen blieben steril. Der Patient entfieberte nicht, war meist somnolent, die neurologischen Symptome änderten sich kaum. Ungefähr 3 Wochen später war der Liquoreiweißgehalt noch stärker erhöht, die Kurven eindeutig pathologisch, die Zellzahl betrug 130 (Lymphocyten). In den Liquorkulturen wuchsen überraschenderweise Viridans Streptokokken. 4 Tage später wurde erstmals das Geräusch einer Aorteninsuffizienz festgestellt, so daß auf Grund des Status febrilis, des bakteriologischen Befundes im Liquor und der anderen klinischen Symptome an

der Diagnose einer Lenta-Endocarditis mit Encephalitis kein Zweifel mehr bestand, obschon nie Blutkulturen angelegt worden waren. Der Patient hat sich in der Folge unter Antibiotica ordentlich, wenn auch nicht vollständig, erholt.

Eine Myelitis haben wir nur bei einem 73jährigen Mann mit Hypertonie und Enterokokken-Endocarditis vermutet, der an einer Paraparese beider Beine litt. Die Lumbalpunktion ergab allerdings einen normalen Liquor.

Meningismus wird beobachtet bei Blutungen oder entzündlichen Veränderungen der Hirnhäute, aber auch bei normalem Liquor (332).

Eine eitrige Meningitis beobachteten wir ante exitum in einem desparaten Fall, der autopsisch embolische subcorticale Abscesse der Großhirnhemisphäre mit Übergreifen auf Pia und Dura zeigte. In einem anderen Falle (26jähriger Mann) erfolgte die Einweisung wegen Sopor, motorischer und sensorischer Aphasie und positiven Pyramidenzeichen, die erste Liquoruntersuchung ergab nur eine geringe Zell- und Eiweißvermehrung. Wegen einer Mitralinsuffizienz wurden Blutkulturen angelegt, die aber steril blieben. Trotz Penicillinbehandlung starb der Patient 2 Tage später mit deutlicher Genickstarre im cerebralen Koma. Die Autopsie ergab eine Endocarditis ulceropolyposa der Mitralklappen, eine Thrombophlebitis der oberflächlichen Hirngefäße und der venösen Sinus, eine Purpura cerebri und eine frische eitrige Begleitmeningitis.

Hirnabscesse, die sehr selten sind (208, 209), entstehen ebenfalls metastatisch, ihre Symptomatologie ist abhängig von Größe und Lokalisation.

Die cerebralen Symptome können das klinische Bild völlig beherrschen und den Arzt leicht irreführen: Apoplektische Insulte, Subarachnoidalblutungen, encephalitische Syndrome, Hirnabscesse sollen, falls andere Ursachen ausgeschlossen sind, besonders bei jüngeren Kranken stets genau im Hinblick auf eine subakute bakterielle Endocarditis überprüft werden.

h) Augen

Bereits S 81 haben wir auf die Petechien der Conjunctiva verwiesen. Auch die Retina kann infolge Embolisierung oder hämorrhagischer Diathese Blutungen mit spindehiger Form (130) und weißlichem Zentrum (332) zeigen. Ferner kommen weißliche Rundherde in der Retina vor, die in der Literatur gelegentlich als *Rothsche Flecken* bezeichnet sind. Ihre Natur ist unspezifisch (sie sollen z. B. auch bei schwerer Anämie vorkommen), histologisch werden sie als perivaskuläre Lymphocytenanhäufungen und Ödem, namentlich nach Mikroembolien (116), oder als Histiocytenherde (besonders der Choroidea) (332) interpretiert.

In 102 Fällen verfügen wir über genaue Funduskontrollen. Hämorrhagien oder Petechien wurden bei 14 und weiße Herdchen bei 8 Kranken vermerkt. In einem Falle bestand eine schwere Netzhautablösung mit ausgedehnter Glaskörper- und retroretinaler Blutung. ■ Patienten, einmal als Frühsymptom schon vor der Hospitalisation, erblindeten an einem Auge plötzlich infolge Zentralarterienembolie.

Neuritis nervi optici und Stauungspapille werden toxischen oder vasculären Störungen zugeschrieben (286a). Eventuell sind dafür auch Hirndrucksteigerungen, z. B. infolge Blutung, verantwortlich. Sie sind selten und fehlen in unserem Beobachtungsgut. Hingegen bestand in einem Falle ein reversibles Papillenödem, obschon Liquor und Neuro-Status völlig normal waren.

Veränderungen im Bereiche der vorderen Augenabschnitte, insbesondere Iridocyclitis, haben wir nie beobachtet.

Selbstverständlich sind auch Visusstörungen infolge cerebraler Ausfälle (Zentralskotome, Amblyopie, Hemianopsie) möglich.

i) Skelet und Gelenke

Trommelschlegelfinger und *Uhrghasnagel* werden im allgemeinen zu wenig beobachtet. Sie kommen bei unkomplizierten rheumatischen Klappenfehlern sehr selten vor und sind deshalb differentialdiagnostisch verwertbar. Corron (102) hat 1921 erstmals darauf besonders hingewiesen. Ihre Häufigkeit variiert stark in der Literatur [zwei Drittel (172), etwa 50% (15), etwa 40% (52, 281, 309, 558)]. Wir selbst stellten Uhrghasnagel in 32 Fällen (18%) und Trommelschlegelfinger in 18 Fällen (10%) fest. Da beide Komplikationen häufiger sind in fortgeschrittenen Stadien, werden auch sie seit der Einführung der Antibiotica seltener beobachtet. Die Trommelschlegelfinger können übrigens in erstaunlich kurzer Zeit, d. h. in 2—3 Wochen, auftreten (153, 305); nach unserer Erfahrung bilden sie sich auch unter wirksamer Therapie auch relativ rasch wieder zurück.

Gelenk- und Gliederschmerzen sind sehr häufig (Tabelle 14), objektive entzündliche Gelenkveränderungen dagegen nie nachweisbar. Wir fanden nur einmal arthritische Befunde an mehreren Gelenken, die mit Bestimmtheit auf eine gleichzeitig vorhandene bzw. noch nicht völlig abgeklungene Polyarthrits rheumatica zurückzuführen waren. Dagegen kommen natürlich bei Gonokokken oder anderen pyogenen Erregern metastatische Arthritiden vor. Bezüglich Simultanerkrankung an Endocarditis lenta und Febris rheumatica s. S. 99.

Gelegentlich sind die Knochen (Sternum, Becken) und die Muskulatur diffus oder lokalisiert schmerzhaft (toxische, vasculäre, embolische, hämorrhagische Genese?).

k) Respirationstrakt

Symptome von seiten der Lunge treten bei Linksinsuffizienz des Herzens, bei Lungenembolien oder bei komplizierenden Pneumonien auf.

l) Verschiedenes

Eine so schwere Krankheit kann, besonders im terminalen oder fortgeschrittenen Stadium, durch manche Sekundärerkrankungen kom-

pliziert werden: Parotitis, Soor (Antibiotica¹), Thrombophlebitis (S 79), Herpes zoster (S 82) usw. Sie kann auch mit häufigen Krankheiten unserer Bevölkerung zufällig koinzidieren: Diabetes, Emphysem usw.

III. Laborbefunde

a) Blutkulturen

Der Erregernachweis wurde eingehend im Kapitel über die Ätiologie (S. 8ff.) behandelt

b) Serumeiweißveränderungen (Dysproteinämie)

Serumeiweißveränderungen (Dysproteinämie) stärkeren Grades sind die Regel.

Die *Senkungsreaktion der Erythrocyten* ist fast immer beschleunigt. Sie ist nicht nur diagnostisch, sondern auch für die Kontrolle der Therapie als Kriterium der entzündlichen Aktivität besonders wertvoll. Wie die Splenomegalie, reticuläre Reaktion im Knochenmark usw. kann auch die Senkung selbst bei vollwirksamer Behandlung nach anfänglich deutlichem und promptem Rückgang noch während Wochen oder gar Monaten mäßig beschleunigt bleiben

Von 171 kontrollierten Fällen war die Senkungsreaktion beim Eintritt 161mal erhöht, in 10 Fällen (6%) normal, stieg aber bei 5 dieser 10 Patienten in der Folge doch noch deutlich an. Bei begründetem Verdacht spricht demnach — ähnlich wie Fehlen von Fieber — eine normale Senkung nicht absolut gegen die Diagnose, wiederholte Kontrollen sind nötig. In einem weiteren Falle war die Senkungsreaktion wahrscheinlich wegen vorgängiger Steroidtherapie nicht beschleunigt. In den übrigen Fällen mit normaler Senkungsreaktion war hierfür kein Grund ersichtlich

Die Beschleunigung der Senkungsreaktion ist meist stark bis sehr stark. 90 Fälle (52%) zeigten eine Erhöhung zwischen 30—60 mm, 34 Fälle (20%) eine solche über 60 mm (maximal 145 mm). Nur bei 37 Fällen (21%) betrug die Senkungsbeschleunigung weniger als 30 mm in der ersten Stunde

Nach unserer Erfahrung besteht keine Parallele zwischen Senkungsbeschleunigung und Schwere des Krankheitsbildes bzw. Ausgang der Krankheit. Mehrfach zeigten infauste Fälle nur mäßige Beschleunigungen, und umgekehrt wurden Fälle mit hoher Senkungsreaktion geheilt. Dagegen zeigen Fälle mit langer Anamnese in der Regel höhere Senkungsreaktionen als frische Infektionen. Prognostisch negativ zu werten ist eine fehlende oder sehr verzögerte Reaktion der Senkungsbeschleunigung auf die Therapie

In Übereinstimmung mit der erhöhten Senkungsreaktion der Erythrocyten finden sich fast immer *pathologische Serum-eiweißdiagramme bei der Elektrophorese oder positiver Ausfall der bekannten Eiweißstabilitätsproben*

Cephalin-Cholesterin-Flockungsreaktion, Takata-Reaktion und Kadmiumreaktion fielen in 50—60% der untersuchten Fälle pathologisch aus. Das Weltmannsche Koagulationsband erwies sich in 75% als verschoben, und zwar in 55% verkürzt (akutere Fälle), in 20% verbreitert (chronische Fälle)

Genaueren Einblick in die Dysproteinämie bietet die *Serum-Elektrophorese* (40 Fälle). Alle Kurven waren pathologisch, und stets bot sich das Bild einer Albuminverminderung und Globulinvermehrung. Allerdings fanden sich relativ häufig unspezifische Bilder, und das Elektrophorese-Diagramm war nicht immer entweder im Sinne einer starken γ -Hyperglobulinämie für chronische Infekte oder der α - β -Hyperglobulinämie für akutere Fälle verändert (135, 192, 345, 448, 581)

Von den 40 Fällen wiesen 8 eine Vermehrung aller 3 Globulinfractionen und 11 eine solche der γ - und β -Fraktion auf. Es handelte sich um Zwischenstadien mit Übergang aus einem subakuten zu einem chronischeren Verlauf. In 9 Fällen lag eine isolierte γ -Hyperglobulinämie vor. Es handelte sich 8mal um abakteriämische Fälle. Im Vergleich zum Gesamtmaterial waren ihre Prognose schlechter (Exitus in 6 Fällen), der Verlauf protrahierter, chronischer bzw. die Anamnese länger. Die 12 Fälle mit isolierter α - und β -Hyperglobulinämie bei (noch) normalen γ -Globulinen (Bild der subakuten Entzündung) betrafen vorwiegend frische Infektionen. In allen Verlaufsbeobachtungen stiegen die γ -Globuline vorerst noch deutlich an, mit Eintritt der therapeutischen Wirkung bildeten sie sich zusammen mit den anderen Fraktionen wieder zurück.

Das elektrophoretische Serum-eiweißbild ist u. U. wertvoll für die Verlaufs- und Stadienbeurteilung der Krankheit (s. oben). Bei der abakteriämischen Nachkriegsendocarditis, die mit ausgedehnten humoralen und geweblichen Gegenäußerungen des Organismus einherging, war die Dysproteinämie besonders stark, das Vorliegen schwerer Eiweißveränderungen im Serum wurde allgemein als prognostisch ungünstig beurteilt (135, 448, 482, 516, 517 u. a.). Verwertbar ist die Serum-Elektrophorese auch in der Differentialdiagnose zur rheumatischen Endocarditis, die nicht so ausgeprägte γ -Hyperglobulinämie, sondern vielmehr das subakute Entzündungsbild mit α - und β -Hyperglobulinämie verursacht (537). Für die Therapie ist der unter regelmäßigen Kontrollen zu beobachtende Rückgang der Dysproteinämie als Verlaufskriterium wertvoll. Analog zur Senkungsreaktion normalisiert sich auch die Dysproteinämie im Elektrophorese-Diagramm nach bakteriologischer Sanierung gelegentlich verzögert.

Das *Serum-Gesamteiweiß* wurde in 85 Fällen bestimmt. Es war 61mal normal, 3mal erhöht (2mal ausgesprochene Dysproteinämie bzw. γ -Hyperglobulinämie und Plasmazellvermehrung im Knochenmark) und

21mal (25%) erniedrigt. Die Hypoproteinämie fassen wir als Folge der stark konsumierenden Erkrankung auf.

In den Rahmen der Dysproteinämie gehört auch das Auftreten von Kryoglobulinen, d. h. von Serumglobulinen, die in der Kälte ausfallen, in der Wärme prompt wieder in Lösung gehen (143, 531). Wir selbst haben nur 8 Fälle auf Kryoglobuline getestet, alle mit negativem Ergebnis; DREYFUSS und LIBKACH (143) dagegen wiesen diese in irgendeinem Zeitpunkt des Krankheitsablaufes in 42 von 50 Fällen nach¹.

Ebenfalls als Folge von Serumweißveränderungen müssen die unspezifisch positiven Wassermann-, Kahn- und Citochole-Reaktionen im Blut verstanden werden, die erstmals 1925 von LANDAU und HELD (311), in der Folge auch von anderen Autoren bestätigt oder näher untersucht worden sind (positive Reaktion in 30% bei HAYNAL und MOSONYI (224), 22% bei KAIPAINEN und SEPPÄLA (282a), 8% bei FULTON und LEVINE (178), 7% bei SPANO und GABELE (316)). Von 157 Fällen, bei denen die serologischen Reaktionen auf Lues angesetzt worden sind, hatten 10 (6%) Patienten eine als unspezifisch beurteilte positive Reaktion, welche im Verlaufe der Abheilung wieder negativ wurden (Tabelle 19).

Tabelle 19 Unspezifisch positive Lues Reaktionen im Serum bei 10 von 157 Patienten mit subakuter bakterieller Endocarditis

		Wassermann-Reaktion	Kahn-Reaktion	Citochole-Reaktion	Cardiolipin-Reaktion	Heimcke-Reaktion
43jähr ♀	1 Kontrolle	±	±			
	2 Kontrolle	—	—			
56jähr ♀	1 Kontrolle	+	—	—		
	2 Kontrolle	—	—	—		
37jähr ♂	1 Kontrolle	—	+	+		
	2 Kontrolle	—	±	—		
43jähr ♂	1 Kontrolle	±	±	—		—
	2 Kontrolle	—	—	—		
47jähr ♂	1 Kontrolle	+	—	—		—
	2 Kontrolle	—	—			—
57jähr ♂	1 Kontrolle	±	±			—
	2 Kontrolle	—	—			—
38jähr ♂	1 Kontrolle	+	—			+
	2 Kontrolle	—	—			—
63jähr ♂	1 Kontrolle	+++	±	++		—
	2 Kontrolle	+	—	—		
	3 Kontrolle	+	—	—		
	4 Kontrolle	±	—	—		
67jähr ♂	1 Kontrolle	—	±	—		
	2 Kontrolle	—	—	—		
67jähr ♂	1 Kontrolle	—	—	—	+	
	keine Kontrolle					

Der Kälte-Agglutinnachweis war in allen 13 darauf kontrollierten Fällen negativ.

c) Blutbild

Sehr charakteristisch ist das Auftreten einer *Anämie*. Galt diese früher als obligat (52, 294, 332, 418, 423 u. a.), wird sie heute, da schwere fortgeschrittene Fälle dank der Antibiotica seltener zur Beobachtung kommen, lange nicht mehr so regelmäßig festgestellt. Bei 54 (31%) unserer 172 Fälle fehlte die Anämie. Bei den 118 (69%) anämischen Patienten [vergleichsweise 90% Anämien bei LIBMAN und FRIEDBERG (332), 83% bei WEDGWOOD (558), 75% bei PARSONS (418)] fanden sich 92 hypochrome, 14 normochrome und 12 hyperchrome Formen. Die sekundäre, hypochrome Anämie ist also die häufigste. Sie muß als toxisch-infektiöse oder Eisenmangelanämie gedeutet werden. Zur letzteren Annahme paßt die Tatsache, daß der Serumeisengehalt in 38 der 60 darauf untersuchten Fälle erniedrigt war (s. auch 289 u. a.). Die Anämie und Hypochromie nehmen mit der Progredienz der Krankheit zu. Sie folgen weitgehend der Krankheitsentwicklung. Die Anämie erholt sich relativ rasch unter wirksamer Therapie und bildet sich oft schneller zurück als die Senkungsreaktion. Die Anämie ist mäßig bis mittelschwer (Hämoglobin meist zwischen 50 und 75% und Erythrocyten zwischen 3—4,5 Mill.) Im allgemeinen sinkt das Hämoglobin nur bei Blutungen tiefer (von uns beobachteter Minimalwert 39%). Hyperchrome Anämien sind vor allem bei renalen Komplikationen anzutreffen. Hämolysen mit oder ohne positiven Coombs-Test haben wir nie beobachtet (Einzelbeobachtungen bei 107, 172, 383).

Das weiße Blutbild (in 168 Fällen kontrolliert) zeigt im allgemeinen nur geringe und recht variable Veränderungen, es ist \approx E für die Diagnose weniger wichtig als Serumeiweißveränderungen und Anämie.

Die Leukocytenzahl war normal (5000—8000) in 68 Fällen (41%), erniedrigt in 9 Fällen (5%), erhöht in 91 Fällen (54%). Der höchste Wert von 35000 trat bei dem Patienten mit eingeschmolzenem Milzinfarkt und subphrenischem Absceß ein, die anderen relativ hohen Werte zwischen 19000 und 25000 (6 Fälle) betrafen alles Patienten mit multiplen Infarkten. Die Großzahl der Leukocytosen schwankte zwischen 8000 und 12000. Die Leukopenie (5%) war nie bedrohlich (2800 bis 4200). Für die einzige Agranulocytose war eine Pyramidonmedikation verantwortlich. Aus der Literatur sind aber toxische Agranulocytosen bei subakuter bakterieller Endocarditis bekannt (471).

Das Differentialblutbild zeigte eine Linksverschiebung und war toxisch (meist leicht) in 103 (62%) bzw. in 123 (73%) der 168 Fälle. Gesamthaft waren also etwa zwei Drittel der Fälle gekennzeichnet durch eine mehr oder weniger deutliche Vermehrung der neutrophilen Granulocyten bei leicht erhöhter oder normaler Gesamtleukocytenzahl und durch geringe toxische Symptome der Neutrophilen. Die toxische Veränderung der Leukocyten ist häufiger nachweisbar als die Links-

verschiebung, diese häufiger als die Leukocytose. In der Regel liegen mäßig starke oder geringe Abweichungen von der Norm vor. Nur in 5 Fällen kam es zum passageren Auftreten unreifer weißer Zellen im peripheren Blutbild. Eosinophile traten im Verlaufe der Behandlung häufig vermehrt auf. Postinfektiöse Lymphocytosen wurden in der Remission beobachtet.

Die *Thrombocyten* bleiben im allgemeinen normal. Sinken sie ausnahmsweise ab, verstärkt sich die hamorrhagische Diathese rapid sehr bedrohlich. Wir verfügen über 5 derartige Beobachtungen, wobei 3mal die Thrombocytopenie im Rahmen einer Pancytopenie (s. unten) auftrat. 2 Fälle litten an ausgedehnter Purpura (70jähriger Mann, Enterokokken-Endocarditis, 30000 Thrombocyten, 41jährige Frau, Enterokokken-Endocarditis, 35000 Thrombocyten) und starben.

Noch seltener kommt es zur *Pancytopenie* (Anämie, Leukopenie, Thrombocytopenie) (39, 418a), wie sie in 3 Fällen beobachtet wurde. Auffälligerweise betrafen 2 dieser Fälle Enterokokken-Infektionen (identisch mit den Kranken mit schwerer thrombocytopenischer Purpura). Pathogenetisch lag wahrscheinlich eine septisch-infektiöse Knochenmarkschädigung vor, da trotz Prednisonthherapie Regenerationszeichen völlig fehlten. Zu diskutieren ist ferner ein gesteigerter peripherer, immunpathologisch ausgelöster Zelluntergang oder eine splenomegale Markhemmung. In einer eigenen Beobachtung von Thrombocytopenie bei Pano-

wird, auf eine völlig falsche Fährte führen können.

Die Untersuchung des *Knochenmarkes* ist im allgemeinen wenig aufschlußreich. Aufgefallen sind uns vor allem gesteigerte Myelopoese und vorwiegend lymphoide, selten plasmacelluläre reticuläre Reaktionen. In einem Falle von Thrombocytopenie erschienen die Megakariocyten abnorm und vermindert. In den Fällen von Pancytopenie zeigte das Knochenmark eine allgemein reduzierte Aktivität. Das *Milzpunktat* ergibt im allgemeinen eine Vermehrung der Reticulumzellen, der Pulpa-zellen, der Makrophagen (386, 479).

Der Vollständigkeit wegen bemerken wir, daß nie ein positives LE-Zellen-Phänomen festgestellt worden ist (7 Fälle).

d) Endothelzellen im Blut

SCHILLING (480) hat schon 1919 das Auftreten von Makrophagen bzw. *Endothelzellen im stromenden Blut* neben der Anämie als typisches hämatologisches Symptom der Endocarditis lenta beschrieben.

¹ Untersuchung im Zentrallaboratorium des Blutspendedienstes des Schweizerischen Roten Kreuzes (Direktor Dr. A. HÄSSIG) Bern.

Morphologisch handelt es sich um große, oft unregelmäßige Zellen länglicher Form mit feinnetzigem, schwach basophilem Protoplasma und ovalem, rundem, wabigem oder dichtem Kern. Häufig sind Granula sowie Erythro- und Leukophagie sichtbar. Sie kommen vor allem im Ohrläppchenabstrich vor.

Dieses leicht feststellbare und in einem hohen Prozentsatz positive Merkmal ist trotz wiederholten sporadischen Publikationen (47, 107, 191, 234, 278, 380, 411, 418, 481, 500 u. a.) zu Unrecht etwas in Vergessenheit geraten. Auch wir suchten die Endothelzellen lediglich in 29 Fällen, wobei diese 24mal im Ohrläppchenabstrich, davon 2mal auch spontan im peripheren Blut, nachweisbar waren. Über positive Ergebnisse in ungefähr gleichen Anteilen berichteten in den letzten Jahren auch DALAND (107), PARSONS (418) und GERNER (191).

Die Endothelzellen erscheinen im stromenden Blut als Folge und Ausdruck der allgemeinen Hyperaktivität des reticuloendothelialen Systems und der früher schon erwähnten ausgedehnten Endothelproliferation im peripheren Gefäßsystem (47, 380, 480), welche kaum nur auf direkter Einwirkung der Erreger, sondern vielmehr auf einer hyperergischen Reaktion der gesamten reticuloendothelialen Zellen beruht. Sie kommen auch bei anderen Krankheiten (Malaria, Typhus, Leukämie) vor. Eine direkte Relation zu Schweregrad oder Dauer der Infektion, Fieber, Prognose usw. besteht nicht. Die Zellen können Erythrocyten, Leukocyten, Thrombocyten und Bakterien phagoocytieren. In größerer Anzahl werden sie nachgewiesen, wenn nach vorgangig kräftigem Reiben der erste Blutstropfen aus dem Ohrläppchen untersucht wird (47, 234, 418).

Die genaue Herkunft wird divergierend beurteilt. Einerseits wird Abschilferung geschädigter Capillarendothelien in loco angenommen (234, 380, 411); andererseits wird ihnen ein zentraler Ursprung im proliferierten Reticuloendothel der Leber, Milz und Knochenmark zugeschrieben (480, 481). Das Auftreten der Endothelzellen vorwiegend nach Reiben, d. h. nach Schädigung des Capillarendothels, und im ersten austretenden Blutstropfen spricht eher für eine periphere Genese.

Daß diese Endothelzellen im Ohrläppchenausstrich häufiger als in anderswo entnommenem Blute gefunden werden, ist ungeklärt, ebenso weshalb auch beim Gesunden die Zahl der Leukocyten im Ausstrich des Ohrläppchens höher ist als in demjenigen des Fingers. Dieser Unterschied ist bei der Lenta-Endocarditis besonders stark (107). Steigen die Endothelien im Ohrläppchenausstrich an, so sinken wechselseitig die Granulo- und Lymphocyten (191).

e) Hämorrhagische Diathese

Wiederholt wurde auf die in manchen Fällen klinisch manifeste (Petechien, generalisierte Purpura, Blutungen), in anderen Fällen latente oder nur unter besonderen Verhältnissen (z. B. bei Embolien)

erkennbare *erhöhte Blutungsneigung* hingewiesen. Im allgemeinen werden die mehrfach besprochenen histologischen Gefäßveränderungen, die Embolien und eine infektiös-toxische Capillarschädigung zur Erklärung der hamorrhagischen Diathese *et ius viscerum* herangezogen. Das Rumpel-Leede-Phänomen war dann auch in 19 der 24 untersuchten Fälle positiv. Mit der erhöhten Gefäßfragilität können sich *Gerinnungsstörungen* kombinieren. Wie erwähnt, lag z. B. 5mal eine Thrombocytopenie vor, in einem Falle gleichzeitig ein Hemmkörper gegen Plättchenfaktor 3. In etwa 20% der kontrollierten Fälle war die Prothrombinkonzentration nach QUICK infolge Leberstauung oder Leberparenchymschädigung erniedrigt.

Die hamorrhagische Diathese der subakuten bakteriellen Endocarditis ist eine klinische Realität, die man sich vor allem vor Augen halten muß, wenn Embolien auftreten und eine Antikoagulantientherapie zur Diskussion steht (S. 129).

IV. Besondere Verlaufsformen

Die Klinik der Endocarditis lenta folgt im allgemeinen der im Abschnitt III aufgezählten Linie und weicht von dieser auch unter besonderen Verhältnissen kaum wesentlich ab. Einzelne Erreger oder individuelle Eigenheiten des Makroorganismus können aber zur Häufung oder besonders starker Ausprägung einzelner Symptome führen und den ganzen Verlauf spezifisch beeinflussen.

a) Enterokokken-Endocarditis

In unserem Beobachtungsgut sind die Enterokokken (Streptokokken Gr. D) in 11% der bakteriämischen Fälle die ursächlichen Krankheitserreger.

Andere Autoren geben ihr Vorkommen mit 2,2% (382), 3,8% (351), 6% (138), 7% (538), 10% (457), 17% (281), 20–40% (191, 485), 51% (165) an. Nach FRIEDBERG (172) und FINLAND soll die Enterokokken-Endocarditis zunehmen und heute in der Regel 15–20% ausmachen. In vielen Publikationen werden Enterokokken überhaupt nicht erwähnt, weil sie nicht durch Antigenanalysen besonders abgetrennt worden sind und so unter den Viridans-Streptokokken figurieren.

Die Bedeutung der Enterokokken-Endocarditis liegt weniger in ihrem zahlenmäßigen Vorkommen, sondern vielmehr in ihrer hohen therapeutischen Resistenz gegenüber den meisten Antibiotica (S. 22) und in ihrer schlechteren Prognose (S. 142). Enterokokken-Infektionen (14 Fälle) treten bevorzugt bei Männern (12 Fälle), in höherem Alter (Durchschnittsalter 57 Jahre, für ganzes Material 43 Jahre) und nach Eingriffen oder Erkrankungen im Urogenitalsystem oder Gastrointestinaltrakt auf. Sie sollen gelegentlich eitrige Abscesse setzen (332, 351, 444,

462, 512, keine eigene Beobachtung), wogegen bei Viridans-Streptokokken die Infarkte in der Regel bland verlaufen (208, 209). Enterokokken befallen auch häufiger als andere Erreger primär intaktes Endocard (3 eigene Fälle) und führen oft zu starken Klappendestruktionen (170, 351). Der Verlauf der Krankheit ist schwerer und akuter. Embolien und auch die Herdnephritis sollen seltener sein als bei Viridans-Infektionen (29, 150, 210, 351). Diese Unterschiede scheinen uns aber fraglich.

b) Staphylokokken-Endocarditis

Die Staphylokokken-Endocarditis ist besonders aktuell, weil sie zahlenmäßig zunimmt (142) und heute vor allem durch antibiotica-resistente Stämme verursacht wird. Ihre Häufigkeit beträgt 6% der Fälle mit positiven Blutkulturen, bei andern Autoren 8% (539), 10% (423), 28% (323).

Diese Zahlen variieren stark je nach Zusammensetzung des Krankengutes. In manchen, vor allem nordamerikanischen Spitälern haben die zahlreich festgestellten antibiotica-resistenten Staphylokokkenstämme zu einer besorgniserregenden Zunahme auch der Staphylokokken-Endocarditiden geführt. Unter den von Patienten mit bakterieller Endocarditis isolierten Stämmen sind z. B. nach FISHER u. Mitarb. (163) bis 42% penicillinresistent. Für ein allgemeines Krankengut liegt ihr Anteil meist noch deutlich höher und steigt bis zu 70% (67, 518, 519). Auch anfänglich noch sensible Staphylokokken werden unter der Therapie rasch unempfindlich (189, 376 u. a.). Es sind diese Resistenzverhältnisse, welche die Prognose so ungünstig gestalten. Der *Staphylococcus aureus* wird häufiger gefunden als der *Staphylococcus albus* (142). Auch die sonst als apathogen betrachteten coagulase-negativen Staphylokokken sind als Krankheitserreger der bakteriellen Endocarditis isoliert worden (142, 163, 185, 364, 456, 519).

Anamnestisch finden sich bei Staphylokokken-Endocarditis nicht selten Pyodermien, Abscesse, Osteomyelitiden usw. In den letzten Jahren haben die Fälle nach Herzoperationen in mit penicillinresistenten Staphylokokken verseuchten Spitälern Aufsehen erregt (93a, 108, 243a, 407, 415). Klinisch ist der Verlauf akuter (142, 163, 172). Schüttelfröste, septische Temperaturen, hohe Leukocytenwerte, Petechien, metastatische Abscesse in verschiedenen Organen sind häufig. Wie bei den Enterokokken werden vermehrt vorher gesunde Klappen besiedelt [DOWLING u. Mitarb. (142): nur in 42% von 76 Fällen hatte eine rheumatische Klappenlasion vorbestanden] und ausgedehnte Klappendestruktionen beobachtet. Auch das rechte Herz (besonders Tricuspidalklappen) kann befallen werden.

Die subakute bakterielle Endocarditis infolge *Pneumokokken* (470), *Gonokokken* (111), *Meningokokken*, *hamolytischer Streptokokken* usw. erheischt keine besondere Besprechung. Sie ist im allgemeinen die Sekundärmanifestation eines das klinische Bild beherrschenden Grundleidens (z. B. Pneumonie, Gonokokken-Sepsis, Meningitis usw.) Verlauf-

und Symptome sind gewöhnlich akuter, primäre Klappenbeschädigungen, auch des rechten Herzens (Gonokokken!), keine Seltenheit

Auch die Fälle von subakuter bakterieller Endocarditis durch *Klebsiellen*, *Pyocyaneus*, *Coli*, *Salmonellen* usw zeigen — abgesehen von akuterem Verlauf und starkerer Tendenz zu Klappendestruktion und pyämischer Metastasierung — keine sepsisähnlichen Merkmale

Sekundäre Endocarditiden im Rahmen schwerer bakterieller Infektionen werden heute wegen der ausgedehnten Verwendung der Antibiotica nur noch ausnahmsweise beobachtet, waren aber früher (z B bei der Pneumonie) nicht so selten. Eine Endocarditis bei generalisierter Infektion oder Systemerkrankung ist vor allem zu vermuten bei lange dauernder und trotz Abheilung der Primärinfektion persistierender Bakteriämie, bei Auftreten eines organischen Herzgeräusches und von Embolien

Bezüglich mykotischer Endocarditiden verweisen wir auf die Ausführungen auf S 13ff

c) Brucellen-Endocarditis

Die Brucellen-Endocarditis (s auch S 13), die heute kaum mehr beobachtet wird, zeigt einige Besonderheiten (75, 203, 222, 421, 438, 450, 513, 521, 522, 557). Es erkranken bevorzugt Männer und Berufsgruppen, welche mit Brucellen in Kontakt kommen (Metzger, Landwirte, Tierärzte usw). Meist sind nur die Aortenklappen befallen. In der Heilungsphase besteht eine starke Tendenz zur Verkalkung und Schrumpfung, so daß schwere Aortenalkstenosen resultieren. In der Klinik sollte deshalb bei calcifizierten Aortenstenosen vermehrt auf eine durchgemachte Brucellose geachtet werden. Die Infektion dehnt sich von den Aortenklappen gerne ins Septum (atrioventrikuläre Blockierungen), ins Myocard und Pericard (203, 222) aus. Der Verlauf ist protahiert, die Prognose relativ ungünstig.

d) Endocarditis des rechten Herzens

Diese wird bei kongenitalen Viten, welche hierzu geeignete anatomische und hamodynamische Voraussetzungen bieten, oder bei virulenteren Erregern, welche auch intakte Klappen anzugreifen in der Lage sind, beobachtet. Das klinische Bild ist — falls kein kongenitales Vitium vorliegt — oft uncharakteristisch, vor allem können Geräusche fehlen (26). In einer kürzlichen Zusammenstellung von 32 Fällen aus der Mayo-Klinik durch BARN u. Mitarb. werden folgende Punkte hervorgehoben: meist akuter Beginn und Verlauf, positive Blutkulturen in fast 100%, pyogene Staphylokokken in 75%, Herzgeräusche hörbar nur in 35%, Trikuspidalklappenbefall in 63%, septische Lungeninfarkte sehr

häufig, periphere Embolien und Splenomegalie dagegen selten nachweisbar. Die häufigsten Todesursachen waren Lungenembolien oder die Sepsis selbst, die Herzinsuffizienz dagegen spielte eine untergeordnete Rolle. Die Eintrittspforte der Erreger war meist evident (Pyodermie, Gonorrhoe, chirurgische Eingriffe). Trat die Endocarditis „spontan“ auf, hatte gewöhnlich ein rheumatisches Vitium vorbestanden und sich die im rechten Herzen lokalisierte Endocarditis zusammen mit einer solchen der Aorta oder Mitrals entwickelt, in diesen Fällen waren vergrenzende Streptokokken vorhanden. Bei unklarem Status febrilis ist differentialdiagnostisch — auch bei Fehlen eines Herzgeräusches — an die rechtsseitige Endocarditis zu denken!

e) Subakute bakterielle Endocarditis bei kongenitalen Vitien

Die Bedeutung der kongenitalen Vitien als prädisponierender Faktor wurde bereits besprochen und die Prädisposition der einzelnen Anomalien (Kammerseptumdefekte, Ductus Botalli apertus, Aorta bicuspidalis) dargelegt (S 38, Tabelle 12). Frauen und Männer sind ungefähr gleichmäßig betroffen. Die Patienten sind relativ jung. Wie eben erwähnt, lokalisiert sich die Endocarditis gewöhnlich ins rechte Herz (Tricuspidal-, Pulmonalklappen, Ventrikulendocard) oder in die Lungenarterien (besonders beim offenen Ductus Botalli). Septische Lungeninfarkte aus diesen Vegetationen sind häufig und typisch, Infarkte im großen Kreislauf dagegen selten. Diese werden bei Besiedlung einer Aorta bicuspidalis, einer Aortenisthmusstenose, bei einem Rechts-Links-Shunt, oder wenn ausnahmsweise bei einem offenen Ductus Botalli oder bei einem Ventrikelseptumdefekt gleichzeitig die Mitralklappen befallen werden, beobachtet. Die Prognose der Lenta-Endocarditis bei Trägern von kongenitalen Vitien ist im allgemeinen gut (S 139).

f) Subakute bakterielle Endocarditis im höheren Alter

Diese stellt der Klinik besondere Probleme. Vorab muß betont werden, daß sie keineswegs selten ist. Von unseren 172 Patienten waren 27 (16%) über 60 Jahre [3% bei CATES und CHRISTIE (79), 13% bei PERRY (423), 18,5% bei ANDERSON und STAFFURTH (15)] und 9 (5%) über 70 Jahre alt [6,6% bei ANDERSON und STAFFURTH (15)]. Im höheren Alter erkrankten Männer noch häufiger als Frauen, wahrscheinlich sind hierfür die urologischen Komplikationen verantwortlich. Die Bedeutung der rheumatischen Klappenfehler als prädisponierender Faktor ist nicht mehr so dominierend (z. B. 12 rheumatische Vitien unter 36 Patienten über 60 Jahre), aber immer noch relativ wichtig (30, 198, 545). Aortensklerose, Myodegeneratio cordis, Hypertonie, d. h. degenerative Veränderungen, dagegen stehen an erster Stelle (14 Fälle). Auch

die primäre Endocarditis ist im höheren Alter starker vertreten als im Gesamtmaterial (10 Fälle)

Klinisch ist die subakute bakterielle Endocarditis des höheren Alters nicht prinzipiell verschieden: Ihre Manifestationen sind aber allgemein abgeschwächt, meist unvollständig und atypisch ausgebildet, so daß die Diagnose gerne verpaßt wird, um so mehr zu wenig bekannt ist, daß die Krankheit auch bei alten Leuten auftreten kann. Sie beginnt noch schleicher, uncharakteristischer, bis zur Diagnosestellung verstreicht noch eine längere Zeit als bei jungen. Oft finden sich gleichzeitig andere pathologische Befunde, welche manche Symptome (arteriosklerotisches Geräusch, Herzinsuffizienz, Harnwegsinfekt usw.) scheinbar befriedigend zu erklären vermögen. Embolien, nicht aber Hautpetechien sind seltener. Nach CATES und CHRISTIE (79) und nach ANDERSON und STAFFURTH (15) sind vor allem die Mitralklappen, nach unserer Erfahrung die Aortenklappen, befallen. Die Geräusche sind oft laut und rau. Blutbild (Leukocytose) und Körpertemperatur (afebrile Fälle ■ 69) zeigen nur eine geringe Reaktion. Die Herzinsuffizienz ist wegen der a priori geringeren Myocardreserven häufiger, die Prognose deshalb schlechter (S 137). Relativ oft soll die Leber klinisch im Vordergrund stehen und das Serumweißbild besonders stark verändert sein (198, 545). Nach WALLACH u. Mitarb. (554) beherrschen häufig renale Komplikationen das Bild. Die anhamolytischen Streptokokken sind nicht mehr so wichtig.

verlaufen abakteriämisch

g) Abakteriämische Verlaufsform

Wir verstehen darunter jene Form der Endocarditis lenta, bei der sich trotz adäquater Technik und genügender Blutkulturen nie Erreger zuchten lassen (S 23). Wegen der pathologisch-anatomischen und klinischen Identität müssen auch diese Fälle als bakteriell, und zwar mehrheitlich als durch Viridans-Streptokokken verursacht betrachtet werden. In der Klinik hat sich immer wieder bestätigt, daß diese Fälle prognostisch schlechter beurteilt und deshalb besonders intensiv behandelt werden müssen (S 126).

Ursachen und Problematik des fehlenden Erregernachweises und manche der besonderen Merkmale der abakteriämischen Verlaufsform der Endocarditis lenta sind im Ätiologie-Kapitel (S 8ff.) besprochen. Auch die interessante Erscheinung der sog. Nachkriegsendocarditiden ist bereits diskutiert worden (S 25). In den letzten Jahren sind diese nicht mehr beobachtet worden. Die abakteriämischen Fälle machen heute je nach Statistik noch 10—30% aller subakuten bakteriellen

Endocarditiden aus Ihre Zahl ist abhängig vor allem von der Qualität des Erregernachweises, von der Zahl der Blutkulturen, von der Tatsache, daß heute viele Patienten anbehandelt ins Spital kommen, und daß die Zahl der vorhandenen Erreger stark variiert. Diese sind wohl vorhanden, aber nicht zu jeder Zeit und in jedem der untersuchten Gewebsschnitte. Kranke mit exquisit guter humoraler und geweblicher Abwehr vermögen die relativ avirulenten und spärlichen Erreger abzutöten, so daß wohl bestimmte klinische Lenta-Symptome auftreten, die Erreger sich aber dem Nachweis entziehen. LIBMAN und FRIEDBERG (332) sprechen auch von „mild cases“, d. h. von „leichten“ Verlaufsformen mit sehr guter Abwehr des Makroorganismus und/oder benigner Infektion. Ihre Kulturen sind meist negativ oder höchstens ganz zu Beginn positiv. Die Kranken zeigen nur wenige, gering ausgeprägte klinische Störungen, reagieren auf Antibiotica mit rasch einsetzender Heilung und sind in der Ära vor den Antibiotica wohl selten auch einmal spontan ausgeheilt. Gelegentlich bereiten sie diagnostische Schwierigkeiten gegenüber rheumatischen Herzerkrankungen, falls nicht doch eine positive Kultur oder ein spezifisches Symptom (z. B. Embolien) nachgewiesen wird.

Die Endocarditis mit negativen Blutkulturen bewahrt manche ungeklärte Aspekte. Wenn wir auch durchaus verstehen, daß die Bakterien nicht immer im Blut nachzuweisen sind, erstaunt dennoch die schlechtere Prognose dieser Fälle. Dieses paradoxe Phänomen wird gerne durch die Hypothese einer besonders starken Abwehrreaktion, welche die Bakterien an den Klappen fibrinos und geweblich abdeckt und so der antibiotischen Wirkung entzieht, aber doch nicht zur definitiven Vernichtung oder Abkapselung der Erreger genügt, erklärt.

h) Fälle mit „rheumatischem Einschlag“

Bei hyperergischer Allergielage des Makroorganismus verlagern sich die klinischen Symptome der Endocarditis lenta aus dem „septischen“ in den „rheumatischen“ Formenkreis („Übergangsformen“), so daß ihr Erscheinungsbild sich in gewisser Beziehung demjenigen der rheumatischen Endocarditis angleicht (129a, 191, 485a). Der Beginn ist heftiger und akuter, das Fieber höher; eine Anamnese fehlt, dagegen findet sich eine deutlichere Leukozytose, eventuell mit Eosinophilie. Anatomisch ist die Endocarditis vorwiegend polypös-verrukos (und weniger polypös-ulcerös); der Erregernachweis bleibt oft negativ.

Sind die Kulturen positiv, ergeben sie eine spärliche Ausbeute oder Verlustmutationen der Keime. Es bestehen also gewisse Analogien zur eben besprochenen „leichten“ und zur Endocarditis mit negativen Blutkulturen bei ausgesprochen guter Abwehrlage des Makroorganismus. Eine allgemein gültige Erklärung der abakteriämischen Verlaufsform

liefert der „rheumatische Einschlag“ aber sicher nicht, da jene häufiger als dieser beobachtet wird und auch klinisch und prognostisch deutliche Unterschiede bestehen. Therapeutisch reagieren die Fälle mit rheumatischem Einschlag ebenfalls gut auf Penicillin, gewisse Symptome bilden sich aber unter zusätzlicher antirheumatischer Therapie schneller zurück.

Gelegentlich liegt ein akuter Rheumatismus nur kurze Zeit zurück oder ist überhaupt nie vollständig abgeklungen, so daß die Bakterienansiedlung auf einer noch floriden rheumatischen Endocarditis erfolgt (206). Es kann dann gleichzeitig eine richtige Polyarthrits rheumatica bestehen und klinisch eine echte Simultanerkrankung an rheumatischer und bakterieller Endocarditis und nicht nur ein „rheumatischer Einschlag“ vorliegen. Übrigens vermag die frische bakterielle Endocarditis — wie andere Infekte und insbesondere solche mit Streptokokken — einen latenten oder früheren Rheumatismus auch direkt zu „reaktivieren“. Dieses Vorkommen ist bei der ätiologischen „Verwandschaft“ zwischen rheumatischer und Lenta-Endocarditis nicht erstaunlich, bei kritischer Betrachtung in der Klinik aber sicher eine große Ausnahme.

Wir haben wiederholt betont, daß Arthralgien für die Endocarditis lenta typisch sind, Gelenkschmerzen allein genügen zur Annahme eines aktiven Rheumatismus deshalb nicht. Umgekehrt sind objektive arthritische Veränderungen bei der Viridans-Lenta (anders bei pyogenen Erregern, z. B. Gonokokken) nicht anzutreffen, so daß sie im allgemeinen als echte rheumatische Polyarthrits zu deuten sind.

Wir diagnostizierten einen „rheumatischen Einschlag“ auf Grund der oben zitierten Kriterien nur in 7 von 172 Fällen (5 Fälle mit negativen Kulturen) und nur ein einziges Mal eine sicher mit aktivem Rheumatismus kombinierte Lenta-Endocarditis. Es handelte sich dabei um ein 18jähriges Mädchen, bei dem die Polyarthrits und Endocarditis rheumatica subjektiv und objektiv noch nicht abgeklungen war, als sich durch plötzlichen Wiederanstieg von Fieber und Senkung, Schüttelfrost und Embolien eine zweite Erkrankung abzeichnete, die wegen des wiederholt positiven Viridans-Nachweises im Blut als sichere Lenta-Sepsis beurteilt werden mußte.

Ist die rheumatische Komponente sehr ausgeprägt, nimmt sie im Verlauf der Erkrankung zu, oder besteht gleichzeitig ein akuter Rheumatismus, ist die Indikation zur Verwendung der Steroide gegeben.

i) Fälle mit starker reticulärer Reaktion

Eine mehr oder weniger starke Reaktion des reticuloendothelialen Systems gehört zur klassischen Endocarditis lenta. In gewissen, besonders chronischen Fällen mit starker mesenchymaler Reizantwort kann diese reticuläre Reaktion sehr ausgesprochen werden. Es ergeben sich dabei auch gewisse Beziehungen zum Formenkreis chronisch rheumatischer Erkrankungen. Die „reaktive Retikulose“ (482) kennzeichnet sich

durch deutliche Vergrößerung von Milz und Leber, durch starke Dys- und eventuell Hyperproteinämie, durch ausgeprägte Reaktion des lymphoiden, weniger auch des plasmacellulären Reticulums im Knochenmark. Wenn diese reticuläre Reaktion über die bakteriologische Sanierung der Lenta-Sepsis hinaus persistiert (was gelegentlich beobachtet werden kann) und eine therapieresistente Anämie oder Leukopenie verursacht, können in Einzelfällen Glucocorticoide die Rückbildung dieser Veränderungen beschleunigen.

V. Rezidive

Rezidive sind um so seltener, je intensiver und länger behandelt wird, und je sorgfältiger allfällige Infektionsherde saniert werden (Beispiele auf S. 32 und 33).

Die Häufigkeit der Rezidive beträgt in unserem Material 8% (13 der 156 behandelten Patienten erkrankten 2—3mal, total 28 Erkrankungen), bei anderen Autoren 2% (79, 288), 2,4% (136), 6% (257), 8,5% (391), 14% (85), 18% (138) und 20% (100). Sie sind Folge entweder eines Wiederaufflackerns der lokal nicht vollständig überwundenen Krankheit (Persistieren der Keime in den Klappenpolypen (11, 79, 180, 212 u. a.) oder einer Reinfektion aus einem nicht sanierten oder frischen Infektionsherd. Der erste Mechanismus dürfte vor allem zutreffen für Rezidive innerhalb relativ kurzer Frist (einige Wochen bis etwa 3 Monate) nach der Ersterkrankung und bei identischen Erregern. Nur hier handelt es sich eigentlich um *echte Rezidive* (6 Patienten). Dagegen sind *Re- oder Nachinfekte* (7 Patienten) wahrscheinlich verantwortlich für später (bis nach 7 Jahren) auftretende Zweit- (5 Fälle) oder Dritterkrankungen (2 Fälle) oder für Fälle mit andersartigen Keimen.

In der klinischen Symptomatologie bestanden keine prinzipiellen Unterschiede. Es kommt aber häufiger zu kardialer und renaler Insuffizienz infolge der ausgedehnten Gewebsschaden. Die Rezidive traten nicht bevorzugt bei einem bestimmten Erreger auf.

Rezidive bedeuten entweder, daß mit der ersten Behandlung keine bakteriologische Sanierung erreicht worden ist und deshalb höhere Antibiotikadosen über einen längeren Zeitraum zu geben sind, oder daß ein alter bzw. neuer Herd, welcher unbedingt beseitigt werden muß, weiter bzw. frisch streut.

Die Prognose der Rezidive ist in unserer Untersuchungsreihe (2 Todesfälle auf 13 Patienten) interessanterweise nicht schlechter als für die übrigen Fälle.

Ein Rezidiv ist stets sofort mit Blutkulturen auszuschließen, wenn nach kürzerer oder längerer Zeit bei einem Patienten mit durchgemachter Endocarditis erneut irgendwelche verdächtige Symptome bemerkt werden.

VI. Diagnose und Differentialdiagnose

An der Diagnose bestehen keine Zweifel, wenn ein organisches Herzgerausch, Fieber, Embolien und positive Blutkulturen vorliegen. In Frühstadien und in atypischen oder unbehandelten Fällen können sich dagegen sehr wohl diagnostische Schwierigkeiten ergeben. Viele der führenden und typischen Symptome wie Embolien, Anämie, Hämaturie, Splenomegalie sind zu Beginn der Erkrankung nur in einem geringen Prozentsatz und wechselnd vorhanden und kommen — wird die hier angegebene Häufigkeit der verschiedenen Symptome mit derjenigen der Publikationen vor 10 oder mehr Jahren verglichen — heute seltener vor als früher. Sicher ist hierfür die ausgedehnte Anwendung der Antibiotica verantwortlich. Das Ziel bleibt aber gerade die Frühdiagnose, da heute, nachdem die Infektion selbst mit Antibiotica in der Regel voll beherrscht werden kann, nur die Frühbehandlung imstande ist, die Mortalität weiter zu senken und die für die Prognose entscheidenden sekundären valvularen und myokardialen Läsionen mit konsekutiver Herzinsuffizienz usw. zu verhindern (169). Auch Embolien und Niereninsuffizienz sind in früh und intensiv behandelten Fällen, bei denen sich umfangreiche Klappenpolypen und ausgedehnte Gewebsreaktionen gar nicht entwickeln können, seltener. Im Kapitel über die Prognose wird noch gezeigt werden, welche Bedeutung Spätdiagnose und Spätbehandlung als Ursachen des Exitus letalis oder schwerer Komplikationen haben. All diese Gründe unterstreichen die Notwendigkeit der *Frühdiagnose, d. h. der diagnostisch richtigen Beurteilung der Krankheitssymptome in den ersten 2—3 Wochen nach Ausbruch der ersten Symptome.*

In der Tabelle 20 haben wir die im Zeitpunkt der Hospitalisation gefundenen Symptomenkomplexe der subakuten bakteriellen Endocarditis zusammengestellt.

In erster Linie führen die Assoziationen von Herzgerausch, Fieber und Senkungsbeschleunigung auf die richtige Fährte: Anämie, Milzschwellung und Leukocytose folgen in Abstand. Relativ selten können wir uns auf Herzinsuffizienz, Embolien und Hämaturie stützen.

Aus dieser Übersicht ergibt sich in volliger Übereinstimmung mit FRIEDBERG (169) die Schlußfolgerung, daß die Diagnose einer subakuten bakteriellen Endocarditis vor allem erwogen werden muß, wenn bei einem Patienten mit organischem Herzgerausch ein Status febrilis unklarer Genese während mehr als einer Woche besteht. In solchen Fällen ist sehr sorgfältig und wiederholt auf Petechien (Konjunktiven, Fundus, Gaumen), Oslerische Knötchen, Hämaturie usw. zu untersuchen, und sind mehrere Blutkulturen, im Minimum 5, anzulegen. Die kritische Dauer des Status febrilis wird deshalb mit 8 Tagen angegeben, weil die meisten

fieberhaften Erkrankungen innerhalb dieser Frist entweder ursächlich geklärt werden können oder bei banaler Ätiologie spontan abklingen. Dauert der Status febrilis länger und/oder ist seine Natur bei einem Träger eines organischen Herzgeräusches nicht sicher erkennbar, ist in praxi die Diagnose als sehr wahrscheinlich aufrechtzuerhalten und so zu behandeln, bis der Gegenbeweis erbracht oder die Heilung erreicht ist.

Tabelle 20. Diagnostische Wertigkeit der häufigeren Symptomenkomplexe bei 172 Fällen von subakuter bakterieller Endocarditis im Zeitpunkt des Späteleintrittes

Fieber und Herzgeräusch	87%
Herzgeräusch und erhöhte Senkung	87%
Fieber, Herzgeräusch und erhöhte Senkung	81%
Fieber und Anämie	64%
Herzgeräusch und Anämie	64%
Herzgeräusch und erhöhte Senkung	60%
Fieber und erhöhte Senkung	56%
Fieber, Herzgeräusch und Anämie	52%
Herzgeräusch und erhöhte Senkung	51%
Fieber und Anämie	48%
Herzgeräusch und erhöhte Senkung	39%
Fieber und erhöhte Senkung	36%
Fieber, Geräusch und Herzinsuffizienz	28%
Fieber, Geräusch und erhöhte Senkung	26%
Fieber, Geräusch und Anämie	24%
Fieber, Geräusch und erhöhte Senkung	24%
Fieber, Geräusch und Anämie	23%

Selbstverständlich müssen der Status febrilis von 8 Tagen (Temperaturerhöhung auf 38°) und die organische Natur des Herzgeräusches gesichert und eine andere Genese des Fiebers mit entsprechenden Untersuchungen ausgeschlossen sein, damit nicht Patienten mit einer rheumatischen Endocarditis, mit banaler Tonsillitis bei unkompliziertem Vitium usw. zu Lenta-Patienten gestempelt werden. Angesichts der Bedeutung der Frühdiagnose und Frühbehandlung scheint uns aber die oben gegebene, bewußt scharf formulierte Richtlinie für das praktische Procedere die einzig logische Konsequenz. Blutkulturen sind immer angezeigt, schon bei entferntem Verdacht. Sind diese negativ, ist zu bedenken, daß 10–30% der Lenta-Endocarditiden abakteriämisch verlaufen, und daß — entsprechend unseren Ausführungen im Kapitel über den Erregernachweis — die positive Ausbeute nach mehr als 4–5 aufeinanderfolgenden Blutkulturen kaum mehr viel größer wird. Deshalb ist weiteres Zuwarten nicht berechtigt. Bei Befolgung der zitierten Regeln sind die Konsequenzen einer Fehldiagnose gering. Liegt nur eine rheumatische Endocarditis vor, führen die Antibiotica allein zu keiner Entfieberung oder klinischen Besserung. Entsteht der Eindruck, daß die Entfieberung zufällig und un-

gemacht haben und bei denen vor allem ein Rezidiv der Febris rheumatica auszu-
schließen ist. Andererseits sei man sich der Seltenheit der rheumatischen Endocarditis bei älteren Patienten bewußt, ebenso der Möglichkeit der bakteriellen Endocarditis selbst im höheren Alter. Daß primäre Endocarditiden verpaßt werden, beruht gelegentlich darauf, daß zu Beginn Herzgeräusche fehlen (S 71). In der Regel entwickelt sich aber im Verlaufe der Krankheit doch noch ein Geräusch, am häufigsten über der Aorta, so daß die Diagnose sicher wird. Auch bakterielle Endocarditiden des rechten Herzens lassen meist einen charakteristischen Auskultationsbefund vermissen.

Wir verzichten auf eine detaillierte Diskussion der sehr zahlreichen *differentialdiagnostischen Möglichkeiten*. Wir zitieren in der Tabelle 21 lediglich die im eigenen Beobachtungsgut erlebten Fehldiagnosen in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit.

Tabelle 2) Fehldiagnose bei subakuter bakterieller Endocarditis

Grippe, Influenza, Bronchitis, Virusinfekt,
Rheumatische Endocarditis, Febris rheumatica,
Brucellose, Salmonellen-Erkrankung,
Tuberkulose,
Tumor,
Unklare Abdominalaffektion, Cholecystitis, Cholangitis, Enteritis,
Appendicitis,
Apoplexie, Meningitis,
Hypertyreose

Am häufigsten wird — entsprechend den uncharakteristischen Symptomen — die Krankheit zu Fast ebenso oft vermutet Häufige terielle Endocard sich aus Milz, usw., mit Cerebr Ruptur eines im genitale Störung imponiert die Endocarditis, wenn sie mit Niereninfarkt, mit einer Hämaturie usw einsetzt oder zu einer diffusen Glomerulonephritis führt und Gewichtsverlust erwogen usw

Auch bei dem oft atypischen Beginn kann die richtige Diagnose — selbst im Frühstadium — gestellt werden, wenn beim Vorliegen der Kombination Herzgerausch-Fieber sofort und konsequent Blutkulturen angelegt werden und sorgfältig auf Feinsymptome wie Osler'sche Knötchen, Petechien, Hamaturie, Anämie, Splenomegalie usw. untersucht wird.

J. Behandlung

Vor der Einführung des Penicillins galt die subakute bakterielle Endocarditis als eine praktisch in 100% tödlich verlaufende Krankheit. Alle Behandlungsversuche, die heute nur noch „historisches“ Interesse haben, waren nutzlos. Spontanheilungen wurden ganz vereinzelt, etwa in 1% aller Fälle beobachtet (168, 172, 321, 331, 332, 334, 488, 566), von anderen Autoren (46, 487a) aber bestritten. Den ersten schwachen Lichtblick in diese Situation brachten um 1938 die Sulfonamide, welche in Einzelbeobachtungen eine Heilung herbeizuführen vermochten (120, 158, 228, 229, 334, 406, 447, 555, 561, 566). Die anfänglich hohen Erwartungen wurden aber nicht erfüllt, und in den besten Statistiken konnten höchstens 6% der Fälle mit Sulfonamiden geheilt werden. Das Penicillin hingegen erwies sich schon bei der ersten Anwendung 1944 [LOEWE u. Mitarb. (349)] als höchst wirksam und hat bis heute trotz Einführung zahlreicher neuer Antibiotica seine führende Stellung voll behauptet. Die damit erzielten Heilungen konnten durch Kombination mit anderen Antibiotica nochmals erhöht werden.

Heute werden etwa 60–80%, unter günstigen Bedingungen sogar 90% und mehr der Patienten, deren Endocarditis rechtzeitig erfaßt und adäquat behandelt wird, geheilt (15a, 159, 162, 169, 172, 185, 232, 265, 282, 288, 292, 321, 391, 477, 524 n. a.). Die Heilungsquote ist am größten für die Viridans-Streptokokken, kleiner für die Enterokokken und abakteriämischen Fälle. Die in früheren Arbeiten mitgeteilten Behandlungsergebnisse mit relativ großer Mortalität stammen aus der Zeit, in der die Notwendigkeit hoher oder kombinierter Antibioticadosen noch nicht bekannt war oder wegen äußerer Schwierigkeiten (Nachkriegsjahre) Penicillin nicht in ausreichender Menge zur Verfügung stand (28, 56, 57, 136, 175, 176, 224, 373, 485, 485a, 525 n. a.).

Aber auch in den besten Statistiken bleibt eine erhebliche Mortalität. Gründe eines Mißerfolges sind: 1. verzögerte Diagnose mit zu spät einsetzender Behandlung, 2. zu niedrige Dosierung oder zu kurze Dauer der Antibioticabehandlung, 3. schicksalshafte Todesfälle (HirneMBOLIEN, URÄMIE usw.), 4. Herzinsuffizienz, 5. Resistenz der Bakterien, 6. Fehldiagnosen. Die Faktoren 1–4 können durch adäquate Therapie und besonders durch Früh-Diagnose und -Behandlung direkt und indirekt beeinflußt werden. Umfangreiche Klappenvegetationen, die losbrechen und als Embolien verschleppt werden, ausgedehnte Klappenverwachsungen oder -destruktionen, welche zu Herzinsuffizienz und schweren Klappenfehlern führen, sowie andere Komplikationen treten bei intensiver Frühbehandlung nicht oder weniger häufig auf.

Das Ziel der Behandlung ist die Vernichtung aller Erreger im Blutstrom und in den Geweben, vor allem in den endokardialen Sepsisherden,

und die Verhinderung irreversibler Organschaden. Es liegt im Wesen der Krankheit, daß dieses Ziel nur unter bestimmten Voraussetzungen erreicht werden kann.

I. Behandlungsprinzipien

α) Frühbehandlung Die Antibiotica vermögen die Infektion im Frühstadium sozusagen immer und selbst in inveterierten Fällen in einer großen Mehrheit zu beseitigen. Sie haben aber keine unmittelbare Wirkung auf die prognostisch wichtigen, eventuell letalen oder nur unter Hinterlassung großer Defekte abheilenden Klappenläsionen und auf die sekundären Komplikationen wie Embolien, Niereninsuffizienz usw. Daraus ergibt sich die Forderung, die Behandlung so früh als möglich zu beginnen. Vorbedingung hierfür ist die § 101 diskutierte Frühdiagnose.

β) Bezüglich Art und Empfindlichkeit der Erreger gezielte und dem Einzelfalle angepasste Behandlung Bei jedem Verdacht auf subakute bakterielle Endocarditis sind der direkte Nachweis des ursächlichen Krankheitserregers und die Prüfung seiner Empfindlichkeit gegenüber den verfügbaren Antibiotica (Antibiogramm) anzustreben. Denn der Behandlungserfolg ist in erster Linie abhängig von der richtigen Wahl, Kombination, Tages- und Gesamtdosis der Antibiotica. Kann der Erreger nicht ermittelt werden, ist die antibiotische Therapie auf Grund allgemeiner Erfahrung und des wahrscheinlich vorhandenen Keimes durchzuführen. Selbstverständlich ist aber die Behandlung vor allem der klinischen und bakteriologischen Reaktion anzupassen, d. h. zu intensivieren und auszudehnen bei mangelhaftem Ansprechen. Prognostisch ungünstige Faktoren sind von Anfang an gebührend zu berücksichtigen. Fälle mit negativen Blutkulturen, langer Vorgeschichte, Herzinsuffizienz, renalen und embolischen Komplikationen, hohem Alter usw. müssen a priori mit höheren Dosen behandelt werden.

γ) Ausreichende Behandlungsdauer Die Antibiotica müssen über einen genügend langen Zeitraum verabfolgt werden zwecks endgültiger Sterilisation aller bakteriellen Herde. In den tiefen, unzugänglichen, wenig vascularisierten Schichten der Klappenvegetationen werden die Erreger von den Antibiotica schlecht erreicht und persistieren leicht (11, 79, 180, 212). Ausreichend lang durchgeführte, hochdosierte Therapie wirkt dieser Erregerpersistenz und damit der Rezidivgefahr entgegen.

Über die zulässige Begrenzung der Behandlungsdauer siehe später (§ 121).

δ) Beseitigung der verantwortlichen Infektionsherde oder Eintrittsporten Gesicherte oder wahrscheinliche Infektionsherde müssen beseitigt werden, um Reinfektionen zu verhindern. Falls hierfür operative Eingriffe notwendig sind, ist antibiotisch abzuschirmen.

ε) *Prophylaktische, eventuell therapeutische Korrektur kongenitaler Herzfehler oder erworbenener Gefäßanomalien* Manche der zu bakterieller Endocarditis prädisponierenden oder bereits durch eine solche komplizierten Herzfehler (offener Ductus Botalli, Aortenisthmusstenose) oder Gefäßanomalien (arteriovenöse Aneurysmen) können und müssen chirurgisch behandelt werden. In gewissen Fällen haben diese Operationen direkt zur Heilung geführt oder wesentlich dazu beigetragen.

ζ) *Antibiotische Prophylaxe* Träger von kongenitalen oder erworbenen Vitien sollen bei Zahnextraktionen, akuter Tonsillitis, Tonsillektomien, Cystoskopien oder anderen kritischen Infekten und Eingriffen antibiotisch ausreichend abgeschirmt werden zwecks Vermeidung hamatogener Bakterienstreuung mit konsekutiver Besiedlung der Klappen.

η) *Verbesserung der Abwehrlage des Organismus* Die Möglichkeit, die Reaktionslage des Makroorganismus zu verbessern, wäre höchst erwünscht, unsere Hilfsmittel diesbezüglich sind aber sehr bescheiden. Selbstverständlich sind Folgeerscheinungen und Komplikationen soweit möglich auch symptomatisch zu behandeln.

II. Theoretische Voraussetzungen der antibiotischen Therapie

Bei der subakuten bakteriellen Endocarditis ist — wie früher dargelegt — die gewebliche Abwehrreaktion an den Klappen gering und langsam. Die allgemeine immunologische Reaktion wird durch die relativ avirulenten Erreger nur in beschränktem Umfange stimuliert. Spezifische Immunitätsreaktionen fehlen weitgehend. Bei diesen begrenzten Verteidigungsmöglichkeiten sind Maßnahmen und Mittel, welche dem Organismus nur dadurch zu helfen versuchen, daß sie das Bakterienwachstum hemmen, zum voraus zu einem halben Erfolg verurteilt. Unsere Behandlung muß vielmehr die mangelhafte Abwehrreaktion des Körpers ganz übernehmen, d. h. die Erreger vollständig und an jeder Stelle des Körpers direkt vernichten. Mit anderen Worten: *Die Mittel der Wahl sind die bactericiden und nicht oder auf alle Fälle nicht allein die bakteriostatischen Antibiotica*.

Andere entscheidende Momente sind die besondere Struktur der ulceropolypösen Vegetationen und die geringe Virulenz der Erreger. Die Bakterien liegen tief in dichten, für die Leukocyten, Antikörper und Antibiotica des stromenden Blutes schlecht zugänglichen Fibrinschichten, und die Vegetationen selbst sitzen nur wenig vascularisierten Klappen auf. Die relativ apathogenen Bakterien vermehren sich nur langsam, so daß die antimikrobiellen Mittel ihre Wirkung schlecht entfalten. Mit fortschreitender Organisation und Endothelsierung der Excrencenzen gleichen die endokardialen Sepsisherde gut geschützten Keimnestern.

Diese Umstände unterstreichen abermals die Bedeutung der Bactericidie, vor allem aber der *hohen Dosierung*. Selbst bei bester in vitro-Sensibilität der Keime sind u U sehr hohe Dosen notwendig, um das Antibiotikum in ausreichender Menge an die derart abgeschirmten Keime heranzubringen. Antibiotica, welche ein gutes Diffusionsvermögen aufweisen und ohne Nebenerscheinungen in maximalen Mengen verabreichbar sind, so daß selbst ungünstige gewebliche oder mechanische Diffusionsbedingungen dank hoher Serumkonzentrationen überwunden werden, sind deshalb bei gleicher in vitro-Sensibilität anderen Mitteln, denen diese Eigenschaften abgehen, stets überlegen. Penicillin, besonders in Kombination mit Streptomycin (254, 256), besitzt in ausgesprochenem Maße Bactericidie und praktisch unbeschränkt hohe Dosierungsmöglichkeit bei bester Verträglichkeit

in vitro erforderlich waren

Die praktisch therapeutische Konsequenz ist die einer 5—10—20mal höheren Dosierung, als in vitro-Verhältnissen entsprechen wurde (148, 172, 321)

III. Resistenzbestimmungen

Die Isolierung des ursächlichen Erregers sichert die Diagnose und ist Richtschnur für die Wahl des bzw. der Antibiotica und Durchführung des ganzen Behandlungsprogramms. Daß hierbei der Resistenzbestimmung (s. Abschnitt „Resistenzprobleme“, S. 20) des isolierten Keims gegenüber den heute verfügbaren Antibiotica (Antibiogramm) besondere Bedeutung zukommt, ist bereits mehrfach betont worden. Ebenso wichtig oder wichtiger ist aber die Kenntnis der Bakteriologie und Klinik der zugrunde liegenden Krankheit einerseits und der Wirkungsspektren der Antibiotica andererseits. Sensibilitätsbestimmungen erübrigen sich, wenn Keime gefunden werden, deren Resistenzverhältnisse konstant und bekannt sind (162). Dies trifft zu für Pneumokokken, hämolytische Streptokokken Gr. A, Gonokokken, Meningokokken usw., welche alle gegenüber Penicillin hochempfindlich sind. Sensibilitäts-tests sind aber notwendig bei Erregern, bei denen Resistenzentwicklung oder unterschiedliche Empfindlichkeit häufig oder geradezu typisch sind, nämlich Enterokokken, Staphylokokken usw. In sehr geringem Grade variiert die Sensibilität der vergärenden Streptokokken, die

auf Penicillin regelmäßig gut ansprechen und auch im Verlaufe einer Behandlung nur selten Resistenz entwickeln (40, 162, 185, 479); Sensibilitätsprüfungen sind wünschenswert, aber nicht von so ausschlaggebender Bedeutung

Empfindlichkeitsprüfungen für jedes einzelne Antibioticum der Tetracyclingruppe und für Chloramphenicol einerseits, Erythromycin, Novobiocin und verwandte Antibiotica andererseits sind nach FINLAND (162) von beschränktem Wert, indem das Testergebnis eines dieser Antibiotica im allgemeinen repräsentativ ist für alle anderen der gleichen Gruppe. Dazu kommt, daß diese Antibiotica in der Behandlung der subakuten bakteriellen Endocarditis ohnehin nur sekundäre Bedeutung haben und stets nur in Kombinationen und prinzipiell in der höchsten, noch tolerierten Dosis verwendet werden sollen. Schlechtes Ansprechen auf Penicillin soll vorerst zu höherer Dosierung und Kombination mit Streptomycin und nicht zum Wechsel des Mittels veranlassen.

Wir haben schon im Abschnitt III des Kapitels E („Ätiologie“) die Leistungsfähigkeit der Plättchenmethode zur Resistenzbestimmung der Endocarditis-Erreger kritisch beleuchtet. Mit dieser Methode wird der bactericide Effekt des Antibioticums nicht erfaßt. Auch kann nicht überprüft werden, ob z. B. wenig empfindliche Enterokokken oder Viridans-Streptokokken durch hohe Penicillindosen doch noch abgetötet werden können. Die nur bakteriostatisch wirkenden Antibiotica schneiden relativ zu gunstigen ab, indem ihr Hemmhof eine gute Wirkung vortäuscht, die Bakterien aber persistieren. Die *Reihenverdünnungsmethode* (Röhr-

die bactericiden Konzentrationen, wenn die Kulturen, welche kein Wachstum mehr gezeigt haben, nach einem Intervall, welches ein erneutes Bakterienwachstum ermöglicht, in frischen Medien ein zweites Mal ausgesetzt werden. In den Teströhrchen, in denen die Penicillinkonzentration bactericid war, bleibt dann die Kultur steril

Um die ungünstigen lokalen Verhältnisse in den Klappenherden (s. oben) zu kompensieren, sind die Antibiotica (fast immer handelt es sich um das Penicillin) so zu dosieren, daß im Plasma eine etwa 5—10mal höhere Konzentration vorliegt, als der bakteriostatischen Konzentration bei der Empfindlichkeitsprüfung *in vitro* entspricht (172). Solche Antibiotica Spiegel dürften dann bactericid wirken. Tritt auch dann noch keine befriedigende klinische und bakteriologische Reaktion ein, ist die Dosis nochmals zu erhöhen [z. B. 20fache Erhöhung der *in vitro* bakteriostatischen Konzentration (321)] oder das besprochene Verfahren zur Ermittlung der bactericiden Konzentration selbst einzuleiten.

Wenn Bestimmungen des *Serumpenicillinspiegels* oder des *bactericiden Effekts des Serums* möglich sind, kann in schlecht reagierenden Fällen (Enterokokken, resistente Staphylokokken) direkt kontrolliert werden, ob der erzielte Penicillinspiegel wirklich bactericid wirkt oder nicht. Für bactericide Konzentrationen in den Geweben und Klappenvegetationen sind nochmals 4—5mal höhere Konzentrationen notwendig, als dem minimalen bactericiden Serumspiegel entspricht. Der bactericide Effekt des Serums muß also in einer Verdünnung von 1:4 bis 1:5 (bei Enterokokken eventuell noch höher) nachweisbar sein.

Da Bestimmungen des Penicillinspiegels oder des bakteriziden Effektes des Serums nur in wenigen Spitälern durchführbar sind, kann für praktische Zwecke eventuell auch die Relation der intramuskularen Penicillinkonz. zum Penicillinserumspiegel verwertet werden. Die Injektion von 1 Mill E Penicillin intramuskulär pro Tag führt im allgemeinen zu einer Penicillinkonzentration von 0,5—0,6 E pro cm³, während mit 10 Mill E Penicillin intramuskulär pro Tag Konzentrationen von 6—51 E Penicillin pro cm³ Serum erzielt werden können (321).

IV. Eigene Behandlungsergebnisse

Die Behandlungsergebnisse, welche später auch für die prognostische Beurteilung verwertet werden sollen, wurden — abgesehen von 4 Patienten, deren Aufenthalt unbekannt ist — 1—11½ Jahre nach der akuten Krankheitsphase durch persönliche Nachuntersuchung, Mitarbeit der Hausärzte oder Korrespondenz kontrolliert.

Natürgemäß beeinflussen zahlreiche prognostische Faktoren wie Alter, Dauer der Anamnese, Erreger, präorbiter Herzstatus, Klappenbefall, embolische und renale Komplikationen usw. entscheidend den Verlauf der Krankheit. Diese Faktoren werden im Kapitel über die Prognose (S 131ff) diskutiert, im Rahmen dieses der antibiotischen Therapie gewidmeten Kapitels aber nicht speziell verarbeitet. Es soll vielmehr versucht werden, auf Grund von Beobachtungen während des Spitalaufenthaltes und des weiteren Verlaufes allgemeingültige Richtlinien für die Wahl und Dosierung der Antibiotika sowie Behandlungsdauer zu geben.

Bei 16 unserer 172 Fälle (120 Männer und 52 Frauen) wurde eine Behandlung entweder wegen Fehldiagnose überhaupt nicht durchgeführt oder war a priori wegen zu kurzer Dauer (schicksalhafter Exitus Cerebralembolie, Ruptur eines mykotischen Aneurysmas usw.), fortgeschrittenen Krankheitsstadiums mit irreversiblen Schäden usw. gezwungenermaßen ohne Wirkung. Diese 16 Fälle entfallen für die Auswertung der therapeutischen Ergebnisse. Die Wirkung der antibiotischen Therapie war somit in 156 Fällen (108 Männer und 48 Frauen) mit aller wünschbaren Sicherheit abzuschätzen.

Der Begriff der Heilung wird definiert mit definitiver bakteriologischer Sanierung und Rückbildung aller Symptome der subakuten bakteriellen Endocarditis selbst 1—11½ Jahre nach Krankheitsbeginn. Die Residuen, z. B. Klappenfehler, Herzinsuffizienz, neurologische Ausfälle nach Hirnembolie, chronische Nephropathie, sind im Begriffe der Heilung nicht subsummiert, da sie wohl Folgen der Krankheit sind, aber als Dauerzustände und Defektheilungen mit dem infektiösen Prozeß nicht mehr in direktem Zusammenhange stehen. Wir gehen später (S 144ff) auf diese Fragen ein, wenn Zustand und Leistungsgrad der geheilten Patienten besprochen werden. Da von Heilung im oben zitierten Sinne nur gesprochen werden kann, wenn die bakteriologische Sanierung durch ein genügend langes, rezidivfreies Intervall gesichert ist, wurden nur minimal 1 Jahr zurückliegende Fälle als definitiv geheilt betrachtet.

Da prognostisch die Unterscheidung zwischen bakteriologischer Sanierung bzw. Überstehen der akuten oder subakuten Krankheitsphase einerseits und definitivem Ausgang der Krankheit andererseits wesentlich

ist, werden *Frühprognose*, welche den Zeitaltschnitt bis 2 Monate nach Therapiebeginn (im allgemeinen identisch mit Spitalentlassung) umfaßt, und *Spätprognose*, welche die Zeit bis zum Abschluß der Untersuchung (Juni 1958) betrifft, gesondert betrachtet

Die Untersuchung wurde retrospektiv durchgeführt, so daß sich relativ stark divergierende Behandlungsgruppen ergaben, welche geordnet nach Art und Dosierung der Antibiotica in den nächsten Tabellen zusammengefaßt sind

Von den 156 Behandelten lebten beim Abschluß der Untersuchung 101 Patienten (65%) 51 Patienten (33%) sind gestorben. Bei 4 Kranken (2%) ist das Schicksal unbekannt (s auch Abb. 7, S. 132). Rückfälle oder Reinfektionen traten — wie erwähnt — bei 13 Kranken (8%) auf, wovon 2 starben (inbegriffen in den 33%)

Bei der Heilungsquote von 65% ist — im Vergleich mit manchen Statistiken der Literatur — zu bemerken, daß die Untersuchung auf 11½ Jahre zurückgeht. Die ersten, hier verarbeiteten Jahres-Patientengruppen wurden noch ohne die

wertung eines so heterogenen Beobachtungsgutes vermittelt aber ein getreueres Bild über die allgemein gültige Prognose als (kleine) Statistiken einzelner, am Endocarditis-Problem besonders interessierter und erfahrener Autoren. Behandlungsergebnisse spezialisierter Zentren und Forscher (162, 172, 185, 257) erteilen hingegen Auskunft über die unter günstigsten Bedingungen überhaupt erreichbaren Heilungsraten

Von den 51 Verstorbenen (33%) kamen 24 (15%) in den ersten 2 Monaten, weitere 27 (17%) bis zum Abschluß der Untersuchung ad exitum. Bei den 24 Frühverstorbenen war die Endocarditis 15mal (10%) bakteriologisch nicht geheilt. Die Krankheit konnte demnach in 90% der Fälle bakteriologisch saniert werden

Die besten Erfolge wurden eindeutig mit der kombinierten *Penicillin-Streptomycin-Behandlung* erzielt (Tabelle 22). Von den 49 derart behandelten Patienten lebten minimal 1 Jahr nach der Erkrankung deren 40, d. h. die *Dauerheilungsquote* beträgt 82%. Nur 3 (6%) dieser Kranken starben in der akuten Phase und nur noch 5 (10%) nach der Spitalentlassung, so daß die *Gesamt mortalität* nur 16% ausmacht (Schicksal unbekannt in 2%). Über ähnliche Behandlungsergebnisse (Heilung in etwa 80%) mit *Penicillin/Streptomycin* berichten FINLAND (162), FRIEDBERG (168, 169, 172), GERACI (185), HUNTER und PATERSON (257), JAWETZ (265), KELLOW und DOWLING (292), STAHELIN (524) u. a.

An zweiter Stelle (Tabelle 22) figuriert die mit *Penicillin/Streptomycin/Breitspektrum-Antibiotica* behandelte Gruppe (23 Patienten) mit einer Frühmortalität von 9%, einer Spätmortalität von 17%, d. h. einer Gesamt mortalität von 26%. Geheilt sind 16 der 23 Patienten, d. h. 70%.

Tabelle 22 *Behandlungsergebnisse mit den verschiedenen Antibiotica bzw. Antibiotica Kombinationen (156 Fälle)*

	Gesamtzahl der Patienten (100%)	Gestorben innerhalb 2 Monaten nach Infektion		Gestorben nach 2 Monaten bis Ausheilung oder Entlassung		Gestorben total		Lebend		Schicksal nicht bekannt	
		%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Penicillin/Streptomycin	49	3	6	5	10	8	16	40	82	1	2
Penicillin allein	32	7	22	5	16	12	38	19	59	1	3
Penicillin/Sulfonamid	25	6	24	9	36	15	60	9	36	1	4
Penicillin/Streptomycin/ Tetracycline	23	2	9	4	17	6	26	16	70	1	4
Penicillin/Tetracycline	13	4	31	1	8	5	39	8	61	—	—
Penicillin/Streptomycin/ Sulfonamid	3	—	—	—	—	—	—	3	100	—	—
Penicillin/Streptomycin/ Tetracycline/Sulfonamid	3	—	—	1	33	1	33	2	67	—	—
Penicillin/Tetracycline/ Sulfonamid	2	—	—	1	50	1	50	1	50	—	—
Streptomycin/Tetracycline	1	—	—	1	100	1	100	—	—	—	—
Tetracycline bzw. Erythromycin allein	5	2	40	—	—	2	40	3	60	—	—

Ungefähr gleichwertig erscheinen die Ergebnisse mit Penicillin/Tetracycline bzw. Chloramphenicol (8 der 13 Patienten geheilt, 61%) und mit Penicillin allein (19 der 32 Patienten geheilt 59%). Dagegen fällt die Behandlungsgruppe mit Penicillin/Sulfonamid deutlich ab, indem von 25 Patienten nur 9 (36%) überleben und 15 (60%) gestorben sind (1 Patient mit unbekanntem Schicksal). Die anderen Behandlungsgruppen erlauben wegen kleinen Zahlen keine Stellungnahme.

Das Wesentliche der Tabelle 22 zusammenfassend kann gesagt werden: 1 daß die kombinierte Penicillin/Streptomycin-Therapie weitaus die größte Zahl an Heilungen erbringt, nämlich 82%; 2 daß die zusätzliche Verabreichung weiterer Antibiotica (Tetracycline, Chloramphenicol, Erythromycin usw.) oder gar von Sulfonamiden in der Regel die Heilungschance nicht verbessert (die Überlebensquote dieser Gruppe ist sogar niedriger), 3 daß im allgemeinen die Verabreichung von Penicillin allein kaum ein schlechteres Ergebnis erwarten läßt als die Kombination mit einem Breitpektruman antibioticum (oder Sulfonamid), indem die Gruppen „Penicillin allein“ und „Penicillin/Tetracycline“ gleiche Heilungsraten (60% bzw. 61%) aufweisen.

Daß die mehrfache Kombination von Penicillin mit anderen Antibiotica keine höhere Heilungsquote als Penicillin allein oder Penicillin/Streptomycin ergibt, erklärt sich z. T. wohl dadurch, daß bei schweren

Fallen a priori mehrere Antibiotica gleichzeitig oder am Ende der Behandlung noch oral anwendbare Breitspektrum-Antibiotica zur Konsolidierung zugefügt wurden. Auf alle Fälle bestehen keine Anhaltspunkte dafür, daß der Unterschied zwischen der Heilungsquote von 82% der Gruppe Penicillin/Streptomycin zu derjenigen von 70% der Gruppe Penicillin/Streptomycin/Tetracycline durch den experimentell nachgewiesenen Antagonismus zwischen Penicillin, Streptomycin, Bacitracin, Neomycin einerseits, welche bactericid wirken, und Tetracycline, Chloramphenicol, Erythromycin, Novobiocin andererseits, welche zumindest in den klinisch-therapeutisch anwendbaren Dosen nur bakteriostatischen Effekt haben, erklärt werden kann (211, 268, 269, 517, 518). Klinisch ist u. W. dieser Antagonismus nie bewiesen worden und dürfte auch schwierig zu erbringen sein. Daß dennoch in bestimmten Situationen (gramnegative Stäbchen, Resistenz, Allergie usw.) Breitspektrum-Antibiotica, Erythromycin usw. das Penicillin bzw. die Penicillin/Streptomycin-Kombination wertvoll zu ergänzen oder zu ersetzen vermögen, liegt auf der Hand.

Nur in 5 Fällen wurden mit Tetracyclinen bzw. Erythromycin oder erythromycinähnlichen Antibiotica allein behandelt; 2 davon starben, 3 wurden geheilt.

Von den 3 nur mit Erythromycin behandelten Kranken wurden 2 (*Streptococcus viridans*) mit kleinen Dosen von 34,6 g in 34 Tagen und 28 g in 16 Tagen geheilt. Ein mit 44 g Erythromycin in 22 Tagen behandelter Patient starb an Herzinsuffizienz und Morbus embolicus. Die Endocarditis lenta war autopsisch nicht geheilt. Erythromycin wurde gegeben, weil der aus der Blutkultur isolierte *Streptococcus anhaemolyticus* im Plättchentest auf Penicillin unempfindlich schien. Bei einem in 19 Tagen mit 51 g Oleandomycin behandelten Kranken trat bei persistierend positiver Blutkultur der Exitus an Herzinsuffizienz ein. In einem weiteren Falle wurde ein Patient mit 160 g Oleandomycin in 86 Tagen geheilt. Bei den geringsten Dosen wurde — mit ganz wesentlich höheren Dosen (z. B. 3–4 g Erythromycin per os täglich und zur Resistenzverhinderung kombiniert mit anderen Antibiotica über einen längeren Zeitraum, d. h. 4–6 Wochen), behandelt werden.

In der Literatur wurde mit zunehmender Erfahrung übereinstimmend über — im Vergleich zur Penicillin- oder Penicillin/Streptomycin-Therapie — eindeutig schlechtere Behandlungsergebnisse mit Breitspektrum-Antibiotica oder Erythromycin bzw. erythromycinähnlichen Antibiotica allein berichtet (28, 138, 159–162, 172, 185, 187, 188, 238, 256, 275, 284, 292, 321, 323, 456). Darüber können die vorwiegend aus der Zeit der Einführung dieser Antibiotica stammenden Berichte über erfolgreich behandelte Einzelfälle oder kleinere Serien (5, 111, 128, 132,

171, 194, 273, 317, 318 u. a.) nicht hinwegtauschen. Die Inferiorität der alleinigen Breitspektrum-Therapie bestätigt sich nachdrücklich auch in unserer Erfahrung. 15 der 42 Patienten, welchen neben Penicillin und Streptomycin auch Tetracycline, Chloramphenicol oder Erythromycin bzw. erythromycinähnliche Antibiotica verabreicht worden sind, erhielten anfanglich diese Antibiotica allein. Alle diese 15 Fälle zeigten klinisch und bakteriologisch eine mangelhafte oder gar keine Reaktion und mußten schließlich doch noch mit Penicillin und Streptomycin behandelt werden. Es konnten demnach unter insgesamt 20 Kranken (15 sekundär kombiniert, 5 mit Breitspektrum-Antibiotica allein behandelt) nur 3mal eine Heilung herbeigeführt werden, ohne daß doch noch Penicillin und Streptomycin zusätzlich verabfolgt wurden. Dieses Resultat unterstreicht mit aller Deutlichkeit die *sehr begrenzte Indikation der Breitspektrum-Antibiotica* bei der subakuten bakteriellen Endocarditis. Liegen besondere Erreger (gramnegative Stäbchen, Brucellen usw.) oder sonst spezielle Verhältnisse (s. später) vor, ist ihre Anwendung aber u. U. indiziert.

Die Behandlungsergebnisse hängen nicht nur von der richtigen Wahl des Antibioticums, sondern auch von der richtigen *Gesamt- und Tagesdosis* ab. In den ersten Jahren der Penicillin-Behandlung waren viele der therapeutischen Mißerfolge durch ungenügende Dosierung bedingt. In der Tat ließ sich der Anteil der geheilten Patienten mit zunehmender Erhöhung der Penicillin-Dosen und später durch Kombination mit Streptomycin von anfanglich 30—40% sukzessive bis auf den heutigen Prozentsatz verbessern (51, 56, 57, 63, 72, 79, 80, 84, 85, 113, 138, 175, 176, 200, 224, 232, 281, 282, 288, 299, 390, 524, 525, 572 u. a.).

Tabelle 23 belegt vorerst einmal die Bedeutung der Gesamt- und Tagesdosis für die Behandlungsergebnisse mit Penicillin allein. Die in

Tabelle 23. *Bedeutung der Gesamt- und Tagesdosis für die Behandlungsergebnisse mit Penicillin bei 32 Patienten*

Behandlung mit total	Einheiten Penicillin pro die			Gesamtzahl der Patienten (100%)	Gestorben		Lebend		Schicksal nicht bekannt	
	≤ 1 ME	< 2 ME	> 2 ME			%		%		%
< 20 ME Penicillin	14	—	—	14	8	57	5 ¹	36	1	7
20—49 ME Penicillin	6	2	1	9	3 ²	37	5	63	—	—
50—100 ME Penicillin	1	—	5	6	—	—	6	100	—	—
> 100 ME Penicillin	—	2	2	4	1	25	3	75	—	—

¹ Totaldosen 4 ME (1 ME = 1 000 000 E) in 20 Tagen bei 2 Patienten, 5,8 ME Penicillin in 21 Tagen, 6,2 ME Penicillin in 31 Tagen

² Alle 3 Patienten erhielten weniger als 1 ME Penicillin pro die

den frühen Jahren dieser Untersuchungsreihe mit relativ kleinen Penicillindosen, d. h. mit weniger als 20 Mill. E total und weniger als 150000 bis 500000 E pro die behandelten Patienten sind mit der hohen Mortalität von 57% belastet. Bemerkenswert sind aber die in 3 günstigen Einzelfällen (Frühbehandlung, „leichte“ Fälle, S. 98) mit sehr kleinen Dosen von Penicillin erzielten Heilungen (4 Mill. E in 20 Tagen, 5,8 Mill. E in 21 Tagen, 6,2 Mill. E in 31 Tagen). Andererseits ist aber aus Tabelle 23 ersichtlich, daß eine Penicillin-Totaldosis von 50 Mill. E oder mehr und eine Tagesdosis von etwa 2 Mill. E oder mehr in etwa drei Vierteln der Fälle die Heilung ermöglichen. Weitreichende Schlüsse mochten wir aber wegen der kleinen Zahlen nicht ziehen.

Tabelle 24 Bedeutung der Gesamt- und Tagesdosis für die Behandlungsergebnisse mit Penicillin (Pc) und Streptomycin (Str) bei 49 Patienten
(ME = Millionen Einheiten)

Behandlung mit total	Einheiten Penicillin pro die			Streptomycin pro die		Gesamtzahl der Patienten (100%)	Gestorben		Lebend		Schicksal nicht bekannt	
	1 ME	2 ME	3 ME	1 g	2 g			%		%		%
< 20 ME Pc < 40 g Str	1	—	—	1	—	1 ¹	—	—	1	100		
< 20 ME Pc < 45 g Str	2	—	—	2	—	2	1 ²	50	1 ³	50		
20—40 ME Pc < 40 g Str	—	4	—	4	—	4	—	—	4	100		
50—100 ME Pc 41—59 g Str	1	8	7	14	2	16	3	19	12	75	1	0
50—100 ME Pc 60—100 g Str	—	1	1	2	—	2	1	50	1	50		
100—300 ME Pc < 40 g Str	3	2	12	14	3	17	3	18	14	82		
> 300 ME Pc ⁴ > 100 g Str	—	—	7	3	4	7	—	—	7	100		

¹ 17 ME Pc und 38 g Str

² 8,2 ME Pc und 42 g Str

³ 19,2 ME Pc und 43 g Str.

⁴ Bis maximal 1178 ME Pc.

Tabelle 24 dokumentiert die Bedeutung der Dosis für die kombinierte Penicillin/Streptomycin-Therapie. Nur wenige Patienten sind mit kleinen Dosen behandelt worden, so daß Aussagen über die für eine Heilung notwendigen Minimaldosen nicht möglich sind. In den ersten Jahren der Untersuchungsreihe, als das Streptomycin nur kurze Zeit eingeführt war, wurden mehrmals relativ hohe Dosen Streptomycin und relativ

kleine Dosen Penicillin gegeben. In Einzelfällen ist damit eine Heilung möglich. Im allgemeinen ist aber bei der kombinierten Behandlung das Hauptgewicht unbedingt auf das Penicillin zu legen wegen seiner höheren Wirksamkeit gegenüber den üblichen Endocarditis-Erregern, rascherer Resistenzentwicklung gegenüber Streptomycin und starkerer Toxizität des letzteren. Wird ausreichend dosiert, gestattet — HUNTER (254) hat 1947 als erster darauf hingewiesen — die Zugabe von Streptomycin zum Penicillin eine weitere deutliche Senkung der Mortalität (Tabelle 24) (57, 80, 103, 162, 169, 175, 176, 224, 251, 254, 256, 292, 299, 304, 524, 551, 575 u. a.). Diese trifft vor allem für die Enterokokken-Infektionen zu (160, 256, 266, 351, 426, 457). Dieser günstige Effekt der Kombination Streptomycin/Penicillin beruht auf einer echten synergistischen Wirkung (59, 80, 162, 211, 254, 266, 457, 517), wie experimentelle Beobachtungen an Tieren und klinische Erfahrungen, besonders bei Enterokokken, die im allgemeinen weder mit Penicillin noch Streptomycin allein befriedigend, aber mit der Kombination beider Antibiotica in einem beachtlichen Anteil erfolgreich behandelt werden können, mehrfach bewiesen haben. *Die Kombination von Streptomycin 1–2 g intramuskulär täglich und 40–60 g total mit Penicillin minimal 2 Mill E pro die und minimal 50 Mill E oder mehr total erbrachte eine Heilung in mindestens 75%. Im Durchschnitt kann mit einer Heilung in 80% (4 letzte Zeilen der Tabelle 24) und bei noch höherer Dosierung in 90% bis theoretisch 100% gerechnet werden (2 letzte Zeilen der Tabelle 24). Wir erachten deshalb die eben zitierten Total- und Tagesdosen als Standard-Therapie. Diese Dosen entsprechen auch den in den letzten Jahren andernorts gemachten Erfahrungen (162, 172, 257, 292, 321).*

Tabelle 25 orientiert über die therapeutische Kombination Penicillin/Sulfonamide. Die wesentlich schlechteren Ergebnisse sind evident. Zu einem gewissen Teil sind sie durch niedrige Penicillindosen bedingt, die Notwendigkeit hoher Penicillindosen war in den ersten Jahresgruppen dieser Behandlungsgruppe noch nicht durchwegs bekannt, und die geringen Penicillinmengen konnten durch die Sulfonamide nicht aufgewogen werden. Die 13 Fälle, welche mit weniger als 20 Mill E Penicillin und weniger als 150 g Sulfonamide behandelt wurden, zeigen eine Mortalität von 70%. Besondere Erwähnung verdienen 2 Fälle, welche mit nur 900000 E Penicillin, aber 801 g Sulfonamide bzw. 2,5 Mill E Penicillin, aber 2120 g Sulfonamide definitiv geheilt werden konnten. Diese Beobachtungen beweisen, daß Sulfonamide in Einzelfällen tatsächlich einen gewissen Wirkungsgrad entfalten können (56, 227, 229, 334, 555, 566). Angesichts der vielfach überlegenen Ergebnisse der Penicillin/Streptomycin-Kombination und der allgemeinen schlechten Erfahrungen sollten heute die Sulfonamide nicht mehr (auch nicht in

Tabelle 25. Bedeutung der Gesamt- und Tagesdosis für die Behandlungsergebnisse mit Penicillin (Pe) und Sulfonamide (Sa) bei 25 Patienten.
(ME = Millionen Einheiten)

Behandlung mit total	Einheiten Penicillin pro die			Gesamtzahl der Patienten (100%)	Gestorben		Lebend		Schicksal nicht bekannt	
	≤ 1 ME	< 2 ME	> 2 ME			%		%		%
< 2,5 ME Pe < 800 g Sa	2	—	—	2	—	—	2 ¹	100	—	—
< 20 ME Pe < 150 g Sa	13	—	—	13	9	69	3	23	1	8
20—49 ME Pe < 150 g Sa	4	—	—	4	4	100	—	—	—	—
50—100 ME Pe < 150 g Sa	2	—	—	2	1	50	1	50	—	—
> 100 ME Pe < 150 g Sa	2	—	2	4	1	25	3	75	—	—

¹ Gesamtdosen: 90000 ME Pe und 801 g Sa, bzw. 2,5 ME Pe und 2120 g Sa.

Kombination mit Penicillin) verwendet werden. Eine Ausnahme bilden lediglich Meningokokken-Endocarditiden (S 121)

Die Frage, ob die Antibiotica (z. B. Penicillin) intermittierend (intramuskuläre oder intravenöse Injektionen in mehrstündigen Abständen) oder kontinuierlich (intravenöse Dauertropfinfusion) verabreicht die bessere antibakterielle Wirkung entfalten, ist aus unserem Material nicht zu beantworten

Tierexperimentelle Untersuchungen von EAGLE u. Mitarb. (147, 148) zeigten

lich direkt abhängig von der Einwirkungsdauer des Antibiotieums am Infektionsherd („curative penicillin time“). Je größer die Zahl der Erreger, desto länger mußte behandelt werden.

FINLAND u. Mitarb. (160, 162, 400) empfehlen auf Grund theoretischer Überlegung und klinischer Erfahrung ein Behandlungsschema, welches die Vorteile eines konstanten, nie unter ein bestimmtes Minimum sinkenden Blutspiegels und hoher Konzentrationsspitzen vereinigt. wasserlösliches Procain-Penicillin 1,2 Mill E intramuskulär alle 6 Std kombiniert mit Benemid (S. 118) per os und Penicillin G (Natrium oder Kaliumsalz) 1 Mill aufgelöst in 20—30 cm³ 5% Glucoselösung intravenös 3—4mal täglich. Damit lassen sich einerseits ein Dauerspiegel, welcher wirkungsfreie Behandlungsintervalle mit der Gefahr einer Erholung eventuell noch überlebender Bakterien verhindert, andererseits sehr hohe, bactericide Penicillinkonzentrationen erreichen. Entschließt man sich a priori zu einer sehr hoch

dosierten Penicillintherapie (z. B. mehr als 10 Mill E pro die), dürfte sich die Frage der kontinuierlichen oder diskontinuierlichen Behandlung erübrigen, da derartige Antibioticamengen auf die Dauer nur mit intravenösen Dauerinfusionen zu applizieren sind.

V. Allgemeine Richtlinien zur Wahl und Dosierung der einzelnen Antibiotica

Wahl und Dosierung der Antibiotica sind abhängig von der Art der isolierten Krankheitserreger und ihrer Empfindlichkeit (Antibiogramm) gegenüber den verfügbaren Antibiotica. Trotzdem darf die Behandlung nicht nur auf diesen Befunden basieren. Von gleichem oder größerem Gewicht ist die eingehende Kenntnis des Krankheitsbildes und der Wirkungsspektren der Antibiotica. In letzter Instanz entscheidet stets die sorgfältige Beobachtung der therapeutischen Wirkung auf die klinischen Symptome.

Folgende allgemeine Richtlinien bilden die Grundlage für eine wirksame Behandlung der subakuten bakteriellen Endocarditis.

1. Penicillin kann als Antibioticum der Wahl für alle Fälle, deren Erreger darauf empfindlich sind (Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Gonokokken, Meningokokken usw.), betrachtet werden. Seine entscheidenden Qualitäten sind — neben der prompten und vollständigen Wirkung auf die genannten Erreger — bactericide Wirkung, geringe Nebenerscheinungen und große therapeutische Breite (Dosen bis zu 100 Mill E intravenös pro die sind in hartnäckigen Fällen durchaus möglich). Die in etwa 90% angetroffenen Streptokokken sind mit Ausnahme der Enterokokken gegenüber Penicillin praktisch immer hochempfindlich (40, 216, 470).

Natrium- und Kaliumsalze des Penicillin G in wässriger (nicht in ölgiger) Lösung mit oder ohne Procain können bis zu 8 Mill E pro die (z. B. 1 Mill E alle 3 Std) ohne Schwierigkeiten während 2–3 Wochen intramuskulär gegeben werden. Es sind vor allem wasserlösliche Penicilline zu verwenden, weil sie höhere Blutkonzentrationen ermöglichen. Depotpräparate sind weniger geeignet. Bei Nebenerscheinungen (z. B. bei mageren Leuten) oder wenn größere Mengen induziert sind, empfiehlt sich eine intravenöse Dauertropfinfusion mit legendem, in eine große Vene vorgeschobenem Polyethylenkatheter und kleiner Laqueumgabe zwecks Verhinderung lokaler Thrombosen.

Bekanntlich ist heute mit Phenoxymethylpenicillin (*Penicillin V*) eine wirksame perorale Penicillintherapie möglich. Lenta-Endocarditiden penicillinempfindlicher vergrenzender Streptokokken sind damit erfolgreich behandelt worden (185, 186, 217, 439, 472, 473). Unter besonderen Verhältnissen, z. B. wenn Injektionen verweigert werden oder unmöglich sind, kann Penicillin V sicher nützliche Dienste leisten. Als allgemeine Routinebehandlung der Lenta-Endocarditis ist Penicillin V-Anwendung u. E. aber nicht angezeigt, da sie einstweilen noch

zu wenig erprobt ist und besonders bezüglich hoher Penicillin-Blutspiegel zu geringe Sicherheit bietet. Die Schwierigkeiten der oralen Therapie (gastrointestinale Unverträglichkeit, Erbrechen, konstante Resorption) nehmen mit höheren Dosen (mehr als 3—4 g täglich) notwendigerweise zu.

In der Literatur und in der eigenen Erfahrung hat sich das Problem der *Penicillinüberempfindlichkeit* im Verlaufe einer Endocarditis-Behandlung erstaunlicherweise nur sehr selten gestellt. Besteht tatsächlich eine Allergie, ist selbstverständlich das Antibioticum zu wechseln oder zu desensibilisieren, die allergischen Komplikationen sind — wenn nötig — zu behandeln (Antihistaminica, Glucocorticoide, Penicillininaktivatoren usw.). Für Penicillin gibt es aber in der Behandlung der subakuten bakteriellen Endocarditis keinen vollwertigen Ersatz. Es soll deshalb nicht leichter Hand umgestellt werden, solange die Penicillin-Allergie nicht geuchert ist oder lediglich in harmlosen Komplikationen besteht wie Pruritus, Urticaria, welche sich u. U. durch Verabreichung von Antihistaminica, Weglassen des Procains usw. beherrschen lassen.

In schweren Fällen kann mit *Benemid* (Probenecid), eventuell mit Caronamid der Penicillinspiegel durch Hemmung der tubularen Nierenausscheidung zusätzlich bedeutend erhöht werden (22, 60, 74, 139, 151, 162, 260, 352, 400). Caronamid muß in großen Dosen gegeben werden, verursacht subjektiv ziemlich Nebenerscheinungen und eventuell auch Nierenschaden, es hat sich nicht richtig durchsetzen können. Benemid hingegen, welches allgemein sehr gut verträglich ist, wird — seltener in Europa, häufiger in den USA — als Adjuvans (4mal 500 mg per os täglich) der Penicillintherapie benutzt. Es ist unwirksam bei allen anderen Antibiotica.

Dosierungs- und Behandlungsdauer des Penicillins siehe später.

2. Streptomycin und Dihydrostreptomycin sollen — abgesehen von bestimmten Erregern [*Haemophilus influenzae*, Friedlander-Bacillus (172, 384)] — nie allein gebraucht werden, da sich rasch bakterielle Resistenz entwickelt. Am besten wird es zusammen mit Penicillin (S. 115) verabreicht. Diese Kombination ist obligat bei Enterokokken, relativ unempfindlichen anhamolytischen Streptokokken und klinisch a priori ungünstigen Fällen (Herzinsuffizienz, lange Anamnese, hohes Alter usw.). Kombinationen mit einem Breitspektrum-Antibioticum sind angezeigt bei Brucellen, Salmonellen und bei gramnegativen Stäbchen. Dosierung: 1—2 g intramuskular pro die, bei gramnegativen Erregern bis 3 g pro die zu Beginn, total 40 g oder mehr bei schweren Fällen.

Die Toxizität des Streptomycins für den Nervus vestibularis und diejenige des Dihydrostreptomycins für den Nervus cochlearis ist zu beachten, vor allem wenn gleichzeitig eine Niereninsuffizienz besteht. Mit kombinertem oder alternierendem, vorsichtigem Gebrauch der beiden Mittel (z. B. je 0,5 g Strepto- und Dihydrostreptomycin intramuskulär täglich) und durch Pantothensäurederivate (Streptothetat, Didrothenat und Protothenat) sind diese Nebenerscheinungen leichter und seltener.

3. Tetracycline und Chloramphenicol (Achromycin, Tetracyn, Hostacyclin, Sulfamycetin, Reverin, Chloromycetin, Leukomycin) sollen — selbst wenn sie *in vitro* gute Empfindlichkeit aufweisen — bei grampositiven Erregern prinzipiell nie primär und nie allein verwendet werden. Heilungen sind einmal möglich. Im allgemeinen wird damit aber nur eine symptomatische Besserung oder eine Negativierung der Blutkulturen erreicht. Exacerbationen der klinischen Symptome und der Bakteriämie noch unter der Therapie oder bald nach Absetzen der Antibiotica sind häufig. Ursache hierfür sind die nur bakteriostatische Wirkung und die durch Nebenerscheinungen begrenzten Maximaldosen, welche nie an die Möglichkeiten der Dosissteigerungen des Penicillins heranreichen. Verschieden ist die Situation bei empfindlichen gramnegativen Stäbchen, bei Penicillinallergie oder -resistenz (Staphylokokken). In diesen Fällen sind Breitspektrum-Antibiotica, kombiniert mit Streptomycin, eventuell mit Bacitracin oder anderen Mitteln die Behandlung der Wahl. Die Breitspektrum-Antibiotica sollen bei der subakuten bakteriellen Endocarditis prinzipiell in der höchsten, erlaubten Dosis verabfolgt werden. Da das Chloramphenicol wegen der gefürchteten, aber sicherlich überwerteten toxischen Wirkung auf das Knochenmark bislang nicht so ausgedehnt verwendet worden ist und Resistenz langsam auftritt, scheint die Unempfindlichkeit der Staphylokokken gegenüber Chloramphenicol seltener zu sein als gegenüber anderen Antibiotica.

Dosierungen für Tetracycline: minimal 2 g per os oder 1 g intravenos pro die, in den ersten Tagen kann bis zur doppelten Menge gesteigert werden, für Chloramphenicol 2—3 g per os oder 1 g intramuskular pro die, in den ersten Tagen 3—4 g per os oder 2 g intramuskular täglich. Reverin (Pyrrolidino-methyl-tetracyclin) wird intravenos verabreicht (täglich 1—2 mal 275 mg aufgelöst in 10 cm³ Aqua bidest. pro injectione).

4. Erythromycin (Ilotycin, Erythrocylin) und verwandte Antibiotica (Oleandomycin, Spiramycin, Rovamycin), *Novobiocin* (Cathomycin, Cardelmicin, Albamycin, Inamycin) und *Carbamycin* (Magnamycin) sollen bei der subakuten bakteriellen Endocarditis wegen rascher Resistenzentwicklung und ungenügender Wirksamkeit ebenfalls nie allein verabreicht werden, selbst wenn *in vitro*-Teste hohe Empfindlichkeit angeben. Erprobte Kombinationen sind Erythromycin oder Novobiocin mit Streptomycin, Bacitracin oder einem Breitspektrum-Antibioticum. In der Gruppe der erythromycinähnlichen Antibiotica hat sich das ursprüngliche Erythromycin allen später hinzugekommenen Antibiotica der gleichen Gruppe und auch dem Carbamycin (Magnamycin) als deutlich überlegen behauptet, weshalb wir jenem stets den Vorzug geben (162, 188, 273, 275). Es wird in Dosen von 3—4 g per os bzw. 1,5—2 g intravenos pro die in der ersten Woche, später von ■■ per os

bzw. 1—1,5 g intravenös verordnet; Nebenerscheinungen kommen in der Regel nicht vor. Novobiocin wird in Mengen von 3 g per os oder 2 g intravenös in den ersten 5 Tagen, dann 1—2 bzw. 1 g täglich verabfolgt. Auch hier liegen die empfohlenen Dosen stets an der gerade noch erlaubten Toleranzgrenze. An Stelle des Erythromycins tritt neuerdings in gleicher Dosierung das Propionylerythromycin (Ilosone), welches wesentlich höhere, wahrscheinlich bactericide Blutspiegel zu erzielen vermag.

5. Bacitracin hat ungefähr den Wirkungsbereich des Penicillins und des Erythromycins. Es ist besonders wertvoll bei penicillinresistenten Staphylokokken und Enterokokken, die durch andere Antibiotica nicht beeinflußt werden können (161, 173, 216, 292, 352, 518, 552). Das Antibioticum ist stark nephrotoxisch und entfällt bei Patienten mit geschädigten Nieren, Urin und Rest-N im Blut müssen genau überwacht werden. Trotzdem Resistenzentwicklung nicht häufig ist, soll bei schweren penicillinunempfindlichen Staphylokokkeninfektionen mit Erythromycin, Novobiocin oder Chloramphenicol bzw. Tetracyclinen kombiniert werden. Dosierung: 4 mal 15000—25000 E intramuskulär täglich.

6. Neomycin ist wegen schwerer Nieren- und Innenohrschädigungen nur in verzweifelten Fällen (penicillinresistente Staphylokokken und Enterokokken) oder bei lebensbedrohlichen Infektionen mit gramnegativen Bakterien (vor allem *Proteus vulgaris*, *Pyocyanus*) zu gebrauchen (146, 450a, 550a). Es kann mit Bacitracin kombiniert werden und deckt dann sozusagen das ganze Spektrum der gramnegativen und -positiven Keime. Dosierung: 750 mg intramuskulär während maximal 1—2 Wochen.

7. Polymyxin B ist indiziert bei den seltenen Fällen von *Pyocyanus*-, *Klebsiellen*-, *Coli*-, *Haemophilus influenzae*-Endocarditiden (162, 292). Sein Spektrum umfaßt vor allem die Gruppe der gramnegativen Bakterien mit Ausnahme des *Proteus vulgaris*. Auch hier sind Kombinationen mit anderen Antibiotica zu empfehlen. Dosierung: 1,5—2,5 mg pro kg Körpergewicht intramuskulär pro die.

8. Kanamycin ist erst in der letzten Zeit entwickelt worden. Es kam vor allem bei resistenten Staphylokokken-, *Coli*- und *Proteus*-Infektionen als Reserve-Antibioticum oder an Stelle des sehr toxischen Neomycins in Frage. Die Nebenwirkungen sind nephro- und neurotoxisch (N. statoacusticus). Auch Kanamycin soll zwecks Resistenzverzögerung kombiniert werden, z. B. mit Bacitracin, Erythromycin oder Chloramphenicol bzw. Tetracyclinen. Dosierung: 0,5—1,0 g pro Tag intramuskulär.

9. Das kürzlich eingeführte, nicht sicher bactericide (172a) Nistocelin ist in der Endocarditis-Therapie noch wenig erprobt, hat sich aber in den wenigen damit behandelten Fällen (185, 233, 461, 556) als äußerst wirksam erwiesen. Unseres Erachtens ist es als Reserve-Antibioticum bei

resistenten Staphylokokken und Enterokokken erst im Notfall zu verwenden. Die Resistenzentwicklung erfolgt angeblich sehr langsam. Es wird in Tagesdosen von 3—6 g (1—2 g Ristocetin auf 500 cm³ Flüssigkeit intravenös in 5% Glucoseinfusionen 2—3mal täglich während 30—40 min) verabreicht. Wegen Leukopenie und Thrombopenie sind regelmäßige Blutbildkontrollen angezeigt. Eine ähnliche Stellung wie das Ristocetin nimmt das Vancomycin ein, welches in erster Linie bei penicillinresistenten Staphylokokken Verwendung findet (185, 189, 479) und ebenfalls bactericide Wirkung haben soll (Dosierung pro die 1—2 g direkt gelöst in 1000 cm³ 0,9% NaCl als intravenöse Dauertropfinfusion).

10. Der Vollständigkeit halber verweisen wir noch auf Amphoterin B (Fungizone) für die sehr seltenen mykotischen Endocarditiden. Bei Streptobacillus moniliformis-Endocarditis wirken auch Penicillin und Tetracycline (218, 366, 425).

11. Sulfonamide sind — wie oben angeführt — allein oder in Kombination mit andern Antibiotica in der Behandlung der bakteriellen Endocarditis heute absolut obsolet. Eine Ausnahme bilden nur die Meningokokken, die bekanntlich auf Sulfonamide sehr gut ansprechen. Die Dosierung ist in diesen Fällen sehr hoch: 12 g täglich per os zu Beginn, 6—8 g später, kombiniert mit Penicillin.

12. Die Dauer der Behandlung ist in der Regel mit 4—6 Wochen zu veranschlagen. Auch hier sind in erster Linie die Schwere des Falles und seine klinische sowie bakteriologische Reaktion wegleitend. Für sehr günstige Fälle können 4, eventuell 3 Wochen genügen. In schweren Fällen andererseits ist die Therapiedauer zu verlängern.

Kosten, Dauer und andere Nachteile der über Wochen mit hohen parenteralen Antibioticadosen durchgeführten Behandlung stellen naturgemäß eine erhebliche persönliche, wirtschaftliche und psychologische Belastung dar (141). Es war deshalb verständlich, daß eine Reduktion bezüglich Dosis und Dauer der Behandlung angestrebt und ein abgekürztes, aber doch noch wirksames Therapieprogramm vorgeschlagen worden ist (172, 184—186, 215, 217, 255, 257, 292). Problematik und Vorteile dieses „short term treatment“ liegen auf der Hand. Empfohlen wurden: B 2—3 Mill E Penicillin intramuskular und 1—2 Mill Streptomycin intramuskular täglich während 10—14 Tagen (292) oder 12 Mill E Penicillin und 2 Mill Streptomycin pro die (257) für klinisch leichte Endocarditiden infolge hochempfindlicher anhamolytischer Streptokokken. Auch mit oralem Penicillin V ist dieses abgekürzte Behandlungsverfahren durchgeführt worden (185, 550b).

Daß mit niedrigen Dosen Heilungen zu erzielen sind, ist aus den Anfängen der Penicillin-Therapie, als das Antibioticum nur in beschränkten Mengen zur Verfügung stand, wohl bekannt und ist auch aus Tabelle 23 ersichtlich. Von 9 eigenen nach diesem Programm behandelten

Kranken (in den hier verarbeiteten Statistiken nicht verwertet) sind alle geheilt, 1 Patientin hatte ein Rezidiv, welches wiederum gut ansprach. Eine definitive Aussage mochten wir bei der kleinen Zahl und der kurzen Nachbeobachtung (maximal 11 Monate) nicht machen. Der wirtschaftliche und psychologische Vorteil schien aber nicht sehr groß. Es wurde wohl weniger lang antibiotisch behandelt, die Patienten verließen aber die Klinik nicht viel früher, da uns nach dieser abgekürzten Behandlung sorgfältige (klinische) Verlaufskontrollen unbedingt angezeigt schienen. Die Arbeitsfähigkeit wurde ebenfalls nicht viel früher als bei den mit Standardtherapie Behandelten wieder erreicht.

Die bisherigen Erfahrungen, welche mit dieser reduzierten Dosierung und Behandlungsdauer fast ausschließlich in den USA von einer beschränkten Zahl von Autoren gesammelt worden sind, gründen sich einstweilen auf relativ kleine Zahlen und kurzfristige Nachkontrollen. Bislang sind die Ergebnisse tatsächlich nicht ungünstig. Früher gemachte Erfahrungen und kritische Stimmen mahnen aber zur Vorsicht (32, 79, 162, 352, 477, 542). Selbstverständlich fallen Kosten und Unbequemlichkeiten der langen, intensiven parenteralen Standardtherapie stark ins Gewicht. Ebenso wenig soll entgegen neuen Erfahrungen an einem überholten Behandlungsschema festgehalten werden. Angesichts der ernsten Prognose und der verhängnisvollen Konsequenzen einer möglicherweise unterdosierten Behandlung scheint es aber prinzipiell richtiger, nicht so sehr die wirksame „Minimaltherapie“ als vielmehr diejenige Behandlung anzustreben, welche a priori in einer größtmöglichen Zahl verschieden schwerer Erkrankungen die besten Heilerfolge verspricht. Man erinnere sich der verhängnisvollen Erfahrungen, als vielenorts die bewährte Penicillintherapie zugunsten der neuen, „praktischeren“ Breitspektrum-Antibiotica usw. aufgegeben worden ist! Das „short term treatment“ kommt nur für sehr günstige Fälle mit empfindlichen Erregern (0,1–0,2 E Penicillin pro cm³ im Reihenverdünnungsversuch) und prompter bakteriologischer und klinischer Reaktion in Frage.

VI. Die klinische Reaktion auf die Antibiotica

Bei voll wirksamer Therapie bessern sich Allgemeinzustand und subjektives Befinden schon innerhalb kurzer Zeit. Die Entfieberung tritt in günstigen Fällen innerhalb 1–3 Tagen ein, immer sollte sie nach der ersten Behandlungswoche erreicht sein. Subfebrile, im Vergleich zur pratherapeutischen Periode jedoch stets niedrigere Temperaturen oder gelegentliche Fieberzackchen können aber relativ lange persistieren. Mehrmals haben wir erlebt, daß passagere Temperatursteigerungen zu Unrecht auf eine ungenügende Therapie statt auf eine

interkurrente Infektion der Luftwege, eine Embolie, entzündliche Veränderungen an Injektionsstellen (intramuskular oder an den Venen bei Dauerinfusionen) oder die Antibiotica selbst (drug fever) zurückgeführt worden sind. Wichtig ist, daß Osler'sche Knotchen, Petechien und Embolien auch bei voll wirksamer Behandlung noch über Wochen rezidivieren können. Trotzdem müssen selbstverständlich persistierende Temperaturen, Embolien usw. stets eine sorgfältige Überprüfung der ganzen Situation veranlassen. Die Senkungsreaktion reagiert prompt, braucht aber stets viele Wochen bis zur vollständigen Normalisierung. Das gleiche gilt für die andern Serumweißveränderungen, die Leukocytose und die Pulsfrequenz. Die Anämie nimmt auch bei erfolgreicher Therapie in den ersten Tagen gelegentlich noch etwas zu. In der Folge erholt sie sich aber regelmäßig und kann als Kriterium des Heilungseintrittes verwertet werden. In schweren Fällen mit deutlicher Anämie weist das Ausbleiben eines weiteren Abfalles oder der spontane Anstieg des Hämoglobins auf einen günstigen Verlauf hin. Die Blutkulturen müssen sich unter der eingeleiteten Therapie rasch (minimal innerhalb

Persistenz des Fiebers, der positiven Blutkulturen usw. sprechen für Therapieresistenz und sollen zu progressiver Erhöhung der Antibiotica-dosen, zur Kombination mit andern Antibiotica (keine fixen Kombinationen!) oder mit Benemid bzw. zum Wechsel der Antibiotica veranlassen. Für solche Fälle sind Resistenzbestimmungen besonders wichtig.

VII. Behandlungsprogramm für die häufigeren Typen der subakuten bakteriellen Endocarditis

1. Streptokokken-Endocarditis

Für *günstige Fälle mit empfindlichen* (0,1 E Penicillin pro cm^3 oder weniger im Reihenverdünnungsversuch) *anhamolytischen Streptokokken mit oder ohne vergrünendes Wachstum* werden 2—3 Mill E Penicillin intramuskular und 1—2 g Streptomycin intramuskular täglich während 2—4 Wochen empfohlen.
Form und orale Anwen.

Für Fälle, die — wie meistens — Wochen oder Monate gedauert, bereits zu Komplikationen (Herzinsuffizienz usw.) geführt haben und prognostisch ungünstig zu beurteilen sind (hohes Alter, Aorteninsuffizienz) oder nur *mäßig empfindliche Erreger* (0,2—1 E Penicillin pro cm^3 im Reihenverdünnungsversuch) aufweisen, sind 6—12 Mill E Penicillin intramuskular und 2 g Streptomycin intramuskular täglich während der ersten 2 Wochen und 2—4 Mill E Penicillin und 1 g Streptomycin

intramuskulär täglich während weiteren 2—4 Wochen angezeigt. Dauer der Behandlung und Dosierung sind um so stärker zu erhöhen, je resistenter die Erreger *in vitro* sind und je langsamer und unvollständiger die klinische Reaktion auf die Therapie ausfällt. In besonders schweren Fällen oder wenn die Penicillinzufuhr nicht in der wünschbaren Dosis erfolgen kann, ist auf Benemid zurückzugreifen. Sind die Streptokokken *schwach empfindlich oder resistent* (1,0 und mehr \square Penicillin pro cm^3 im Reihenverdünnungsversuch), muß das Penicillin auf 20—30 Mill. E oder mehr täglich erhöht, mit Benemid und 2 g Streptomycin intramuskulär täglich und/oder einem anderen Antibioticum (Bacitracin, Chloromycetin, Erythromycin in der höchsten erlaubten Dosierung) kombiniert werden. Penicillin soll bei Streptokokken zugunsten von Breitspektrum-Antibiotica nie vollständig abgestellt werden.

Bei *Enterokokken* (meistens nur empfindlich auf 1—5 E eventuell bis 25 \square Penicillin pro cm^3 , d. h. 50—250mal so resistent wie der übliche *Streptococcus viridans*) sind in jedem Falle sehr hohe Dosen indiziert, z. B. 8—12 Mill. E Penicillin intramuskulär und 2—3 g Streptomycin intramuskulär, später 4—6 Mill. E und 1 g täglich. Bei sehr resistenten Keimen oder sonst ungünstigen Fällen sind 25—50—75—100 Mill. E Penicillin in Dauerinfusion intravenös, kombiniert mit den auf S. 118 erwähnten Dosen von Streptomycin und Tetracyclin, zu verabreichen. Auch bei *in vitro* völlig resistenten Enterokokken ist infolge synergetischer Wirkung zusammen mit Streptomycin und Benemid doch noch eine Heilung möglich (80, 86, 213, 256, 267, 351, 457). Bei resistenten Enterokokken kann eventuell auch mit Erythromycin/Streptomycin, Erythromycin/Bacitracin (oder Neomycin bzw. Kanamycin) oder Ristocetin (anstelle des Erythromycins) behandelt werden (162, 550, 550a). Aber selbst bei geringer oder fehlender *in vitro*-Empfindlichkeit zeitigen Penicillin/Streptomycin ganz hochdosiert und kombiniert mit einem Breitspektrum-Antibioticum, Erythromycin oder Ristocetin immer noch die besten Ergebnisse (d. h. bessere als die Behandlung mit den gleichen Antibiotica, aber ohne Penicillin) (162, 263, 479). Unseres Erachtens ist deshalb die Indikation zur Umstellung auf Ristocetin usw. kaum je gegeben, da die Kombination Penicillin/Streptomycin in den tatsächlich „heilbaren Fällen“ genügt. Ist aber die Behandlung zu spät eingeleitet worden, erweist sich überhaupt jede Therapie als erfolglos. Bei Enterokokken sind 6 Wochen die minimale Behandlungsdauer.

2. Staphylokokken-Endocarditiden

Staphylokokken-Endocarditiden sind — falls darauf empfindlich (bis 1 E Penicillin pro cm^3 im Reihenverdünnungsversuch) — vor allem mit Penicillin, 8—12 Mill. E intramuskulär täglich zu behandeln, eventuell in Kombination mit Benemid; zwecks Verzögerung der Resistenzent-

4. Abakteriämische Verlaufsformen

Allgemein liegt die Mortalität dieser Fälle deutlich höher (S 142). Wegen dieser schlechten Prognose ist die Behandlung von Anfang an energisch, am besten nach dem für mäßig resistente anhamolytische Streptokokken (s S 123), bei unbefriedigendem Verlauf nach dem für resistente anhamolytische Streptokokken oder für Enterokokken angegebenen Programm während minimal 8 Wochen durchzuführen (162, 185, 477). Erfolgt mit dieser Therapie keine Besserung, sollen vorwiegend auf gramnegative Bakterien wirkende Antibiotica zugefügt werden, um auch dieses Spektrum abzudecken. Spricht der Prozeß auf eine solche Therapie innerhalb 12—15 Tagen nicht an, verliert die Diagnose einer abakteriämischen Endocarditis lenta stark an Wahrscheinlichkeit.

VIII. Prophylaxe

Alle Patienten, bei denen ein organisches Herzgeräusch besteht, müssen prinzipiell vor chirurgischen, urologischen und gynakologischen Eingriffen, vor allem vor Zahnextraktionen und Tonsillektomien, mit Antibiotica abgeschirmt werden. Gebietsärztliche Gründe hierfür sind die nach solchen Eingriffen häufigen Bakteriämien (S 30) und die klinische Erfahrung, daß Lenta-Endocarditiden nicht selten nach Zahnextraktionen usw auftreten. Das Prinzip der antibiotischen Abschrnung ist zwar unbestritten, wird aber dennoch nicht überall (Zahnextraktionen!) und vollständig befolgt, oder es werden routinemäßig einfach eine oder einige Spritzen Penicillin verabreicht. Dadurch wird aber gegen Enterokokken (die auch im Munde vorkommen) und gramnegative Bakterien (urologische Eingriffe) kein genügender Schutz gewahrt. Deshalb muß zusätzlich Streptomycin oder ein Breitspektrum-Antibioticum verabreicht werden (162, 187, 434). Eine Endocarditis bei Enterokokken, gramnegativen Bakterien, sehr virulenten Kokken usw ist auch bei primär intakten Klappen möglich, so daß eine antibiotische Prophylaxe bei allen Eingriffen im Urogenitalsystem und Intestinaltrakt angezeigt erscheint. Dieser Grundsatz wird heute auch vielerorts, selbst wenn nicht spezifisch an die Endocarditis gedacht wird, eingehalten.

Auf Grund dieser Überlegungen und zwecks Erreichung größtmöglicher Sicherheit empfehlen wir deshalb bei Trägern eines Herzvitiums 1 Mill. 2 waßriges Procain-Penicillin und 1 g Streptomycin (oder Streptomycin-Dihydrostreptomycin) kombiniert je 12 und 2 Std vor allen Eingriffen im Bereich des Mundes und des Rhinopharynx und die gleichen Dosen 2mal täglich während minimal 2 weiteren Tagen oder mehr. Für besonders gefährdete Fälle (z. B. Prostataktomie, relativ kurz zurückliegende Endocarditis rheumatica usw.) sind höhere Dosen und/oder

Kombinationen mit Breitpektrum-Antibiotica angezeigt. Eventuell kann aus praktischen Gründen an Stelle der Penicillininjektion das oral wirksame Penicillin V in entsprechender Dosis verabreicht werden.

Die empfohlenen Antibioticamengen sind zugegebenermaßen relativ hoch. Die postoperativen Bakteriämien sind aber bei Trägern eines erworbenen oder angeborenen Herzfehlers für die Endocarditis-Genese so bedeutsam, daß die vorgeschlagene Prophylaxe die einzig richtige bzw. notwendige Konsequenz erscheint (s. auch FINLAND (162), FRIEDBERG (172), GERACI (185)). Vor allem muß die Abschirmung mit Penicillin allein als unvollständig bezeichnet werden. Sie darf nie erst nach der Operation (z. B. Zahnextraktion) eingeleitet werden, da in den ersten Minuten nach dem Eingriff die Bakteriämie am größten ist.

Lokale desinfizierende Behandlung der Zahngranulome sind [eventuelle Ausnahme Bacitracin und Neomycin (162, 136)] völlig wirkungslos. Bei schonendem Operieren, minimaler mechanischer Traumatisierung usw. ist die Bakteriämie geringer.

Patienten, bei denen sich bereits eine subakute bakterielle Endocarditis entwickelt hat, sind — wie mehrfach dargelegt — genau auf Herdinfectionen abzuklären. Werden solche gefunden, müssen sie — selbst wenn ihre ätiologische Bedeutung nicht voll gesichert ist — unter entsprechendem antibiotischem Schutz zwecks Verhinderung neuer Streuungen und Reinfektionen saniert werden.

In diesem Zusammenhang ist auch darauf hinzuweisen, daß der heute allgemein anerkannten, über Jahre durchgeführten Antibiotica- bzw. Penicillinprophylaxe nach *Febris rheumatica* zur Verhinderung rheumatischer Vitien auf lange Frist sicher auch in der Verhütung der subakuten bakteriellen Endocarditis große Bedeutung zukommt.

IX. Chirurgische Behandlung

Die operative Behandlung kongenitaler oder erworbener Herz- und Gefäßanomalien kann (im Hinblick auf die ausgesprochene Prädisposition dieser Patienten) gewissermaßen als Prophylaxe und — falls bereits eine bakterielle Endocarditis vorliegt oder vorgelegen hat — als eigentliche Therapie der Krankheit, die zur definitiven Restitution des Patienten beiträgt, betrachtet werden. Manche der bezüglich bakterieller Besiedlung besonders gefährdeten kongenitalen Vitien sind heute der chirurgischen Behandlung zugänglich. Ductus Botalli apertus, arterio-venöse Aneurysmen, Aortenisthmusstenose (207), Pulmonalstenose (140, 429), kardioaortale Fisteln (69), Kammerseptumdefekt usw.

Am wichtigsten ist sicher der offene Ductus Botalli, der leicht operabel und häufig betroffen ist. Es sind Fälle bekannt, bei denen, auch bei intensivster antibiotischer Therapie, erst oder sogar allein die

Ligatur und Durchschneidung des Ductus zur Heilung geführt haben (11, 87, 95, 126, 303, 312, 544) Wenn die Lunge stark septisch infarziert ist, sind u. gleichzeitig Lobektomie oder Pneumektomie notwendig (95) TAUSSIG (535) betrachtet den offenen Ductus Botalli als einzigen kongenitalen Herzfehler, dessen Operation das Risiko einer subakuten bakteriellen Endocarditis sicher verkleinert, indem bei keinem einzigen operierten Kranken in den letzten 15 Jahren eine solche mitgeteilt worden ist. Dies trifft nach der gleichen Autorin z. B. nicht zu für operierte Aortenisthmusstenosen, für die Blalock-Taussig-Operation der Fallotschen Tetralogie und auch nicht für die Mitralcommisurotomie, deren Bedeutung für die Lenta-Prophylaxe völlig unklar, wahrscheinlich aber nicht relevant ist. Mit Operation des infizierten arteriovenösen Aneurysmas (175, 220, 246, 280, 507, 530, 543, 570 u. a.) konnten schon vor den Antibiotica Heilungen erzielt werden.

Operation des offenen Ductus Botalli oder des arteriovenösen Aneurysmas auch „à chaud“ oder „à tiède“ durchgeführt werden. Unter diesen Verhältnissen ist die Operation allerdings technisch schwieriger (erhöhte Fragilität wegen frischer entzündlicher Veränderungen) und mit einem größeren Risiko belastet.

Mykotische Aneurysmen sollen — sofern dies möglich ist (Arterien der Extremitäten, Abdominalaorta usw.) — wegen großer Blutungsgefahr ebenfalls operiert werden. *Embolektomien* in großen Gefäßen (z. B. an den unteren Extremitäten) sind zu erwägen.

Die *Splenektomie* — vor den Antibiotica verschiedentlich empfohlen — kann auch heute noch indiziert sein, wenn die Milz rupturiert (348, 578), oder wenn die Krankheit jeglicher antibiotischer Therapie trotzt und als Quelle der persistierenden Sepsis ein abscedierender Milzinfarkt vermutet werden muß (156, 193, 344, 407).

X. Glucocorticoide

Glucocorticoide können indiziert sein bei Fällen mit sicher gleichzeitig aktivem Rheumatismus bzw. mit ausgeprägtem rheumatischem Einschlag, bei allergischen Komplikationen (Penicillin), ferner bei Kranken mit starker und persistierender hyperergischer reticulärer Reaktion (133, 134, 162a, 353a, 403, 477). In der Tat läßt sich bei einer ausgeprägten „sekundären Retikuloze“, besonders wenn die Infektion selbst beherrscht und die Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems gewissermaßen autonom geworden ist, unter Steroidtherapie die Normalisierung dieser Befunde beschleunigen.

Eine allgemeine Anwendung der Glucocorticoide ist u. U. nicht angezeigt, auch nicht bei abakteriämischen Formen (133, 134, 127). Die lokale Klappenläsion der

subakuten bakteriellen Endocarditis ist nicht vergleichbar mit anderen generalisierten exsudativen Veränderungen bei denen Nebennierenrindensteroidoide gegeben werden. Auch scheint uns die Gefahr ihrer Anwendung bei den für eine wirksame Entzündungshemmung benötigten Dosen in bezug auf eine mögliche perakute Exacerbation des Grundleidens zu groß. Den Autoren, welche mit Steroiden den chronischen in einen akuterem, therapeutisch „besser beeinflussbaren“ Prozeß umwandeln wollen, ist — neben der reichlich theoretisch anmutenden Überlegung — entgegenzuhalten, daß die akute bakterielle Endocarditis die schlechtere Prognose hat als die subakute. Der Vergleich mit der Meningitis tuberculosa ist nicht zutreffend, da es bei der Endocarditis lenta nicht so sehr darum geht, Verwachsungen zu verhindern, sondern vor allem die Infektion, welche antibiotisch nicht so gut wie bei der Tuberkulose beherrscht werden kann, zu überwinden.

Im ganzen dürfte sich die Anwendung von Glucocorticoiden nur ganz selten aufdrängen. Wir selbst sahen uns — abgesehen von den oben erwähnten speziellen Indikationen — dazu nie veranlaßt.

XI. Allgemeine und symptomatische Therapie

Es versteht sich von selbst, daß — falls notwendig — auch die *Folgereischeinungen und Komplikationen* entsprechend behandelt werden müssen.

Die *kardiale Dekompensation* ist gewöhnlich schwierig zu beeinflussen und im fortgeschrittenen Stadium relativ therapieresistent (478). Da die Herzinsuffizienz direkte Folge der Klappen- und Herzmuskelerkrankung ist, kommt der möglichst frühen und intensiven Antibiotikatherapie auch diesbezüglich die größte Bedeutung zu. Wird die Herzinsuffizienz klinisch manifest, sind Diät, herzaktive Glykoside, entwässernde Maßnahmen usw. angezeigt. Bei intravenösen Infusionen kann die starke Flüssigkeits- und Natriumzufuhr den Kreislauf stark belasten.

Die *Anämie* ist mit Transfusionen, Eisen usw. zu behandeln, profitiert aber auch in erster Linie von einer wirksamen Behandlung des Grundleidens.

bakteriellen Therapie erwartet wurde, *absolut kontraindiziert*. Es ist vor ihrer Anwendung ausdrücklich zu warnen. Sie sind nicht nur nicht wirksam (die Embolen sind völlig anderer Natur als z. B. bei einer Mitralklappenstenose mit Vorhofflimmern), sondern führen infolge der manifesten oder latenten hamorrhagischen Diathese — besonders bei Hirnembolien — häufig zu lebensbedrohlichen oder tödlichen Blutungen (12, 93, 113, 185, 363, 391, 436a, 479). Wir verfügen über mehrere Fälle, welche wegen Embolien Antikoagulantien erhielten und autopsisch massivste

intracerebrale und subarachnoidale Blutungen zeigten. Kritisch ist die Situation, wenn infolge einer bakteriellen Coronarembolie ein Myocardinfarkt entsteht. Wir selbst haben aber auch in dieser Situation von Antikoagulantien abgesehen.

Zur Verbesserung der Abwehrlage des Organismus sind wir auf die üblichen pflegerischen, diätetischen und medikamentösen Maßnahmen angewiesen. Eine „Umstimmung des Organismus“ oder eine Änderung seiner Reaktionslage ist mit objektivierbarem Erfolg nie gelungen, und alle empfohlenen Verfahren (Fiebertherapie, Milzexstirpation, Vaccine usw.) zur Beeinflussung des Abwehrpotentials haben versagt. Eines Versuches wert scheint die Verwendung von γ -Globulinen, besonders bei progredienter, therapierefraktärer Staphylokokken-Endocarditis (24). Für das Kreislaufsystem von größter Wichtigkeit sind eine ausreichend lange (4—6 Wochen) körperliche Schonung nach Abschluß der Behandlung und Bettruhe während der antibiotischen Kur.

Die durch die Antibiotica erzielten Heilungen der subakuten bakteriellen Endocarditis sind ein Markstein in der Geschichte der Infektionskrankheiten und der Medizin überhaupt. Bei näherem Zuschauen erweisen sich aber auch heute noch manche therapeutische Probleme dieser komplexen Krankheit als offen. Entscheidend sind *Frühdiagnose* und *Frühbehandlung*, die sich auf Keimnachweis, Antibiogramm und Kenntnis der Krankheit sowie der Antibiotica-Therapie im allgemeinen stützen. Offene diagnostische Probleme betreffen vor allem die abakteriämischen und afebrilen Formen, die Fälle mit Fieber, aber ohne Herzgerausche, mit völlig unspezifischen oder irreführenden Initialsymptomen (z. B. Cerebralembolie, Uramie usw.). Therapeutische Irrtümer unterlaufen bei Behandlungsbeginn vor ausreichend gesicherter Diagnose und vor Abnahme einer genügenden Zahl von Blutkulturen, bei Behandlungen ohne Resistenzbestimmungen, bei fehlender Differenzierung zwischen *Streptococcus viridans* und Enterokokken, bei unzuverlässiger Verwendung der bakteriostatischen Breitspektrum-Antibiotica anstelle des bacteriiden Penicillins und Streptomycins. Besondere Probleme werfen die penicillinresistenten Enterokokken und Staphylokokken auf. Verhängnisvoll erweisen sich allzu rascher Wechsel der Behandlung bei interkurrentem, nicht durch die Endocarditis selbst bedingtem Fieber oder bei falsch interpretierter Persistenz von Petechien, Embolien oder Senkungsbeschleunigung. Ist eine Modifikation der Therapie tatsächlich angezeigt, ist in erster Linie das bereits verwandte Penicillin höher zu dosieren und erst in zweiter Linie dieses durch ein anderes Antibioticum zu ersetzen.

Sorgfältigste *Nachkontrollen* in den der Behandlung unmittelbar folgenden Wochen sind notwendig. Bei Symptomen eines eventuellen Rezidivs sind sofort wieder Blutkulturen anzulegen und im positiven Falle inten-

siver und über einen längeren Zeitraum zu behandeln. Sogenannte „Nachkuren“ sind u. E. sinnlos, wenn die angegebenen Behandlungsprogramme eingehalten werden. Denn Infektionen, die nicht geheilt sind, rezidivieren oder exacerbieren rasch nach Absetzen der Antibiotica, und geheilte Infektionen benötigen keine Nachkuren. Wichtiger ist genaue Überwachung.

Wir kontrollieren in 10-tägigen Abständen Senkung, Blutbild und Blutkulturen usw. während 4 Wochen und bestellen die Patienten in 4–6-wöchigen Abständen während der nächsten 6 Monate.

Trotz der in Einzelfällen sicher erlaubten Abkürzung der antibiotischen Behandlung ist vor allzu großem Optimismus zu warnen. „Short term treatment“ kommt nur für leichte, gut penicillinempfindliche Infektionen in Frage. Resistenzsteigerungen der *Viridans*-Streptokokken sind im übrigen in den letzten 10 Jahren kaum beobachtet worden und im Gegensatz zu den Staphylokokken auch während einer Antibioticakur nicht zu erwarten. Vancomycin und Ristocetin dürfen als neue Therapiemöglichkeit bei penicillinresistenten Staphylokokken hervorgehoben werden, und sicher wird uns die Forschung in Zukunft noch wirkungsvollere Antibiotica und weitere therapeutische Fortschritte bringen.

K. Prognose

Füher galt mit der Diagnose einer subakuten bakteriellen Endocarditis das Schicksal des betreffenden Patienten als besiegelt. Die Antibiotica, an erster Stelle das Penicillin, verwandelten dann die Endocarditis schlagartig in eine heilbare Krankheit. Gerne wird heute dieses Beispiel zitiert, um die Umwälzung, welche die Antibiotica auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten gebracht haben, zahlenmäßig besonders eindrucklich zu belegen. Tatsächlich ist — wie im Therapie-Kapitel dargelegt — heute in 60–80%, unter günstigen Voraussetzungen sogar

oft der überschwänglichen Beurteilung der ersten Erfolge eine gewisse Ernüchterung. Es wurde bald erkannt, daß bakteriologische Sanierung und klinische Wiederherstellung nicht identisch sind. Trotz größerer Erfahrung und neuer Antibiotica mit ihrer meist ausgezeichneten Wirkung auf die Sepsis selbst ist die Mortalität in den letzten Jahren kaum oder nicht mehr gesunken, und das Syndrom der „geheilten Endocarditis“ (68, 100, 200, 214, 245, 286, 378, 391, 437, 445), gekennzeichnet durch Klappendefekte, Herzinsuffizienz, embolische und renale Residuen usw., hat der klinischen Kardiologie neue Probleme gestellt.

I. Allgemeine Prognose

Welches ist heute die allgemeine Prognose der subakuten bakteriellen Endocarditis und welches sind die Faktoren, welche für den Ausgang der Krankheit entscheidend und in der Wahl, Dosis und Dauer der antibiotischen Behandlung besonders zu beachten sind?

Abb 7 demonstriert Mortalität und Heilungsrate in unserem Krankengut. Von den total 172 Patienten (Januar 1947 bis Juni 1957) waren 101 (59%) Patienten 1—11½ Jahre nach Spitaleintritt, d. h. bis

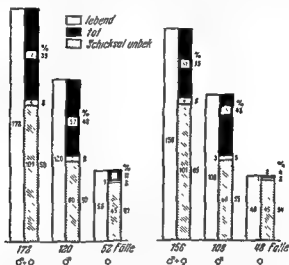


Abb 7. Verlauf der subakuten bakteriellen Endocarditis bei insgesamt 172 Fällen (120 Fälle ♂, 52 Fälle ♀) und 156 behandelten Fällen (108 Fälle ♂, 48 Fälle ♀)

Juni 1958 noch am Leben. Bei den 120 Männern beträgt die Überlebensrate nur 50% (60 Heilungen), bei den 52 Frauen dagegen 87% (45 Heilungen). Diese unterschiedliche Prognose der beiden Geschlechter gilt bekanntlich auch für manche andere Herz- und Kreislauf-erkrankung. Wie S. 109 dargelegt, starben 16 dieser 172 Patienten wegen Fehldiagnose, schicksalshaften Exitus kurz nach Hospitalisation usw. (Tabelle 26b), ohne daß eine wirksame Therapie möglich oder durchgeführt worden war. Von den 156 behandelten Patienten machen die 101 Überlebenden 65% aus; für die 108 Männer beträgt die Heilungsquote 55% (60 Fälle), für die 48 Frauen 94% (45 Fälle). Es ergibt sich somit eine Totalmortalität von 33% (51 Fälle). Dabei sind 15% (24 Fälle) in der Frühphase innerhalb 2 Monaten nach Therapiebeginn und weitere 17% (27 Fälle) im weiteren Verlaufe (bis maximal 11½ Jahre nach Spitaleintritt) gestorben. Zweit- und Dritterkrankungen kamen 13mal (8%) vor, 2mal mit tödlichem Ausgang (in den 33% Totalmortalität inbegriffen).

II. Todesursachen

Von besonderem Interesse ist, daß nur in 15 von 156 Fällen, d. h. in einem Zehntel, die bakterielle Infektion selbst z. Z. des Exitus durch die Antibiotica nicht beherrscht worden war. Dagegen wurde in 141 Fällen (90%) klinisch oder autopsisch eine bakteriologische Sanierung erreicht (S. 110). Es kamen also von den 51 total und den 24 in der Früh-

Tabelle 26a. Todesursachen der 51 in der Früh (innerhalb der ersten 2 Monate) und Spätphase (bis zum Abschluß der Untersuchung, max 11½ Jahre) verstorbenen Patienten (adäquate Therapie)

	Frühphase (24 Fälle)	Spätphase (27 Fälle)
Floride Endocarditis	15 (62%)	—
Herzinsuffizienz	11 (46%)	27 (100%)
Embolien	6 (25%)	1 (Lunge)
Urämie	2	1
Apoplexie	—	1
Adams Stokes-Syndrom	1	—

phase Verstorbenen nur 15 (29 bzw. 62%) mit einer floriden Sepsis ad exitum. Diese Zahlen belegen, daß für die Frühmortalität (Tabelle 26a) der infektiöse Prozeß selbst bzw. seine Kontrolle durch Antibiotica immer noch der entscheidende, wenn auch nicht ausschließliche Faktor darstellt. Viele dieser Patienten waren bei Spitaleintritt kurzfristig und niedrig dosiert mit einzelnen oder verschiedenen Antibiotica anbehandelt, welche eine vorübergehende trügerische Remission mit Verzögerung der Diagnosestellung und der Behandlung bedingten. Für die Spätmortalität (Tabelle 26a) sind dagegen andere Ursachen verantwortlich. Von den 141 (90%) bakteriologisch sanierten Fällen überleben nämlich nur 101 (65%) Patienten. 40 (26%) starben mit einer bakteriologisch sanierten Endocarditis. Meist wirken multiple Todesursachen zusammen (z. B. floride Endocarditis und Herzinsuffizienz usw.)

In Tabelle 26b sind die Todesursachen der 16 ohne adäquate Therapie verstorbenen Patienten zusammengefaßt. Bei allen derart Verstorbenen war die Endocarditis florid, die z. T. schicksalshafte Natur des Exitus ergibt sich aus den verschiedenen übrigen Todesursachen wie Embolien, Myocardinfarkt usw.

Tabelle 26b. Todesursachen der 16 in der Frühphase ohne adäquate Therapie verstorbenen Patienten

Floride Endocarditis	16 (100%)
Herzinsuffizienz	12 (75%)
Embolien	5
Myocardinfarkt	3
Urämie	3
Adams-Stokes-Syndrom	1
Thrombocytopenie	1
Herzsekundentod	1
Hirngefaßthrombose	1

Für die Spatprognose ist die *Herzinsuffizienz* (Tabelle 26a) das entscheidende prognostische Moment; sie war bei allen Todesfällen nachweisbar. Bei je 1 Fall trugen ferner eine Lungenembolie, Apoplexie und Uramie zum Exitus bei. Aber auch in der Frühphase (2 Monate) kommt neben der Infektion dem Auftreten von Herzinsuffizienz und Embolien erhebliches prognostisches Gewicht zu. Uramie und Adams-Stokes-Syndrom bei totalem AV-Block bestimmten den Ausgang bei weiteren 3 Fällen (Tabelle 26a).

Sofern der Exitus nicht vor Ablauf von etwa 2 Wochen nach Behandlungsbeginn eintritt, kann der infektiöse Prozeß bei adäquater Behandlung im allgemeinen beherrscht werden. Eine echte Therapieresistenz der Erreger als Todesursache durfte heute nur noch für Einzelfälle (Enterokokken, penicillinresistente Staphylokokken) verantwortlich sein und bei ausgewogener Anwendung, Kombination und Dosierung der Antibiotica sowie durch Einführung immer wirksamerer, bactericider Antibiotica noch seltener werden.

Völlige Wiederherstellung und Dauerheilung (beurteilt nach mehrjährigem Intervall) lassen sich nur in etwa 60—75% (15a, 72, 79, 137, 169, 172, 277, 378, 391, 399, 479) erzielen (s. auch S. 144). Die zahlenmäßige Diskrepanz zwischen bakteriologischer Heilung und klinischer Wiederherstellung geht im wesentlichen auf Konto der *Herzinsuffizienz*, welche sich als direkte oder indirekte Komplikation der Endocarditis entwickelt.

Die Kranken, die mit florider oder bakteriologisch sanierter Krankheit gestorben sind, zeigten z. T. schon vor Therapiebeginn sehr fortgeschrittene kardiale Dekompensation, Nierenschaden, embolische Läsionen usw., auch sehr hochdosierte Antibioticamengen vermochten den früher oder später unabwendbaren Exitus nicht mehr zu verhindern. Die derart verursachten Todesfälle sind durch Frühdiagnose und Frühbehandlung weitgehend vermeidbar.

III. Verlauf bei den geheilten Patienten

Abb. 8 orientiert über das weitere Schicksal der geheilten Kranken. Es geht daraus hervor, daß die Prognose in den letzten 10 Jahren stetig besser und die Heilungsquote pro Jahr seit 1953 erheblich größer geworden ist, aber immer unter 100% bleibt. Mit zunehmendem zeitlichem Abstand von der initialen Krankheitsphase wird die Lebenserwartung immer höher. So beträgt die Mortalität für das gesamte Material im ersten Jahr 21%, in der Folge fällt sie stark ab. Im Durchschnitt aller Fälle und aller Jahresgruppen starben pro weiteres Jahr nur noch knapp 2%.

Vergleichsweise zitieren wir die Statistik von MORGAN und BLAND (391), in der von 175 Patienten total 119 (68%) überlebten und 60 Patienten über 5 Jahre

(Überlebensrate 70%) und 23 Patienten über 10 Jahre (Überlebensrate 50%) verfolgt werden konnten, die durchschnittliche Sterbequote pro Jahr betrug 5–6%. CÄRES und CHRISTIE (79) fanden innerhalb 4 Jahren eine mittlere Jahressterblichkeit von 4%. In der Literatur existieren nur wenige Arbeiten mit Nachkontrollen über 10 und mehr Jahre (213, 378, 391, 437)

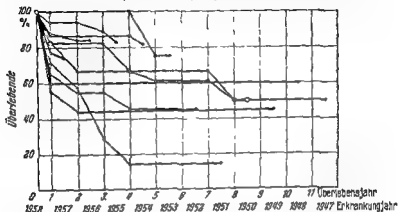


Abb 8 Verlauf der subakuten bakteriellen Endocarditis bei 153 Fällen (Januar 1947 bis Juni 1959) (— Mittelwert aller 11 Erkrankungsgruppen für die ersten 1 1/4 Jahre)

In Abb 8 ist der Verlauf der Gesamt mortalität aus statistischen Gründen nur für die ersten 1 1/4 Jahre eingezeichnet, da die Ausgangszahlen nur für diesen Zeitabschnitt einheitlich sind

IV. Prognostische Beurteilung

Fruher hat die Infektion das klinische Bild und die Prognose der subakuten bakteriellen Endocarditis völlig beherrscht, heute prägen vorwiegend kardiale Symptome ihre Symptomatologie. Wie erwähnt ist die Spätprognose sozusagen allein durch das Auftreten oder Ausbleiben einer *Herzinsuffizienz* bestimmt, welche bei allen 27 Spätverstorbenen bestanden hatte. Aber auch in der Frühphase ist die kardiale Dekompensation prognostisch sehr wichtig, war diese doch in 46% der Todesfälle (Tabelle 26a) nachweisbar. Ihr Einfluß auf den Verlauf im ganzen Krankengut ist aus Tabelle 27 ersichtlich.

Die Heilungsrate der Fälle ohne Herzinsuffizienz beträgt 87%, der-

die beiden anderen Kategorien ungefähr zu gleichen Teilen in der Früh- und Spätphase

Die Herzinsuffizienz ist einerseits Folge der *Klappenlaxationen* bzw. *Klappendestruktionen*, welche durch die bakterielle Endocarditis gesetzt

Tabelle 27 Prognostischer Einfluß der Herzinsuffizienz (156 Fälle)

	Gesamtzahl der Patienten (100%)		Gestorben innerhalb 2 Monaten nach Hospitalisation		Gestorben nach 2 Monaten bis Abschluß der Untersuchung		Gestorben total		Lebend		Schicksal nicht bekannt	
		%		%		%		%		%		%
<i>Herzinsuffizienz vorhanden.</i>	81	22	27	22	27	44	54	36	45	1	1	
<i>vor Endocarditis</i>	11	6	55	3	27	9	82	2	18	—	—	
<i>bei Spitaleintritt</i>	41	13	33	11	27	34	69	16	30	1	2	
<i>während Spitalbeobachtung aufgetreten</i>	38	9	24	11	29	20	53	18	47	—	—	
<i>Keine Herzinsuffizienz</i>	75	2	3	5	7	7	9	65	87	3	4	

werden und zu folgenschweren Klappeninsuffizienzen mit u U nicht mehr zu bewältigenden hämodynamischen Belastungen führen. Besonders Rupturen und Abrisse der Sehnenfäden und Klappenregel der Aorta und Mitralis können infolge plötzlicher Überlastung des nicht adaptierten oder nicht adaptionsfähigen linken Ventrikels unter dem Bilde der akuten oder chronischen therapieresistenten Herzinsuffizienz (478) verlaufen. Andererseits ist nicht so selten eine frische Myocarditis oder eine embolische, toxische usw. Myocardschädigung Ursache der Herzinsuffizienz (S 60, 75).

Diesbezüglich sind die Untersuchungen von CORRELL u. Mitarb. (100), welche in der aktiven Phase der Krankheit in 90% der an kardialer Dekompensation, aber nur in 37,8% der ohne Herzinsuffizienz Verstorbenen eine Myocarditis feststellten, besonders eindrucklich.

Das Elektrokardiogramm ist in der klinischen Beurteilung der feinste Indicator der Myocardschädigung oder Myocarditis. EKG-Veränderungen (besonders Verlaufsbeobachtungen) sind deshalb auch prognostisch verwertbar. Das Elektrokardiogramm war bei allen ad exitum gekommenen Patienten (Früh- und Spätphase) pathologisch, und es besteht eine deutliche Relation zwischen Auftreten pathologischer EKG-Befunde und dem weiteren Verlauf (Tabelle 28).

Von den 149 elektrokardiographisch untersuchten Kranken (bei 7 der 156 Patienten stand kein EKG zur Verfügung) überlebten total 66%, von denjenigen mit normaler Kurve 74%, mit abnormer Kurve 62%. Von den einzelnen Befunden erwiesen sich in der gegebenen Reihenfolge Infarkte (22% überlebend), Vorhofflimmern und Vorhofflattern (30%), Schenkelblocke (38%) als prognostisch die wichtigsten. Die ungünstige Prognose des totalen AV-Blockes liegt auf der Hand, kommt aber in unserer Statistik wegen des Zufalles der kleinen Zahl nicht zum Aus-

Tabelle 28. *Einfluß abnormer EKG-Befunde auf den Verlauf* (149 Fälle)

	Gesamtzahl der Patienten (100%)	Gestorben innerhalb 2 Monaten nach Hospitalisation		Gestorben nach 2 Monaten bis Ablauf des 1. Jahres		Gestorben total		Lebend		Schicksal nicht bekannt	
		%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Patienten total	149	21	14	26	18	47	32	99	66	3	2
davon EKG normal	57	6	10	7	13	13	23	42	74	2	3
EKG abnorm	92	15	16	19	21	34	37	57	62	1	1
Partieller AV-Block											
I. Grades	25	1	4	8	32	9	36	15	60	1	4
Totaler AV-Block	4	1	25	1	25	2	50	2	50	—	—
Schenkelblöcke	8	3	37	2	25	5	62	3	38	—	—
Extrasystolen (ventrikulär und supraventrikulär)	36	7	20	8	22	15	42	21	58	—	—
Vorhofflimmern, Vorhofflattern	17	8	47	4	23	12	70	5	30	—	—
Infarkte	9	5	56	2	22	7	78	2	22	—	—

druck (50% überlebend) Die Heilungsrate in den Fällen mit partiellem AV-Block und mit Extrasystolen deckt sich ungefähr mit derjenigen der übrigen Fälle mit pathologischem Elektrokardiogramm

Da bei den kongenitalen Vitien, deren Herzmuskel wohl hypertrophisch, im allgemeinen aber intakt ist und deren Endocarditis sich meist nicht an den Klappen lokalisiert, die Prognose (S. 139) deutlich besser ist, scheint für die jüngeren Patienten die Klappenlasion prognostisch bedeutsamer als die Myocardschädigung Bei den Patienten über 60 Jahren, d. h. bei den Jahrgängen mit wahrscheinlicher oder sicherer Coronarsklerose, dagegen sind die Myocardreserven begrenzt, so daß relativ geringe zusätzliche entzündliche oder embolische Herzmuskelschädigungen oder hämodynamische Belastungen durch Klappeninsuffizienz zum deletären Ausgang genügen

Diese Überlegung wird bestätigt durch den ungünstigen Einfluß des Alters (Tabelle 29) Die Prognose ist am besten unter 20 Jahren, für Kranke zwischen 20—60 Jahren ungefähr gleich und mit der Heilungsquote des Gesamtmaterials (welche überwiegend von diesen Jahrgängen gebildet wird) identisch, jenseits von 60 Jahren (vor allem die Spätprognose) deutlich schlechter

Eine *Herzvergrößerung* als röntgenologische Begleit- oder Folgeerscheinung der Herzinsuffizienz, der Myocarditis oder abnormer hämodynamischer Seitenüberlastungen des Herzens trübt die Heilungsaussichten ebenfalls Patienten mit normaler Herzgröße überlebten in 81%,

Tabelle 29 *Prognostischer Einfluß des Alters* (156 Patienten)

	Gesamtzahl der Patienten (100 %)			Gestorben inner- halb 2 Monaten nach Hospitalisation			Gestorben nach 2 Monaten bis Abschluß der Untersuchung			Gestorben total		Lebend		Schicksal nicht bekannt	
			%			%			%		%		%		%
0—20 Jahre	10	1	10	—	—	—	1	10	9	90	—	—	—	—	—
20—39 Jahre	56	10	18	9	16	19	34	36	64	1	2	—	—	—	—
40—59 Jahre	66	9	14	11	17	20	31	43	65	—	—	—	—	—	—
über 60 Jahre	24	4	17	7	29	11	46	13	54	—	—	—	—	—	—

mit vergrößertem Herzen in 40%. War der Lungen-Herzquotient stark erniedrigt (weniger als 1,7), war die Heilungsrate schlechter und besonders die Frühmortalität höher als bei nur mäßiger Herzvergrößerung (LHQ = 1,7—1,89) (Tabelle 30)

Tabelle 30 *Prognostischer Einfluß der Herzgröße* (151 Fälle, 5 der 156 Fälle hatten keine Thoraxaufnahme)

	Gesamtzahl der Patienten (100 %)			Gestorben inner- halb 2 Monaten nach Hospitalisation			Gestorben nach 2 Monaten bis Abschluß der Untersuchung			Gestorben total		Lebend		Schicksal nicht bekannt	
			%			%			%		%		%		%
Herzgröße normal (LHQ $\geq 1,9$) ¹	77	4	5	8	10	12	15	62	81	3	4	—	—	—	—
Herz vergrößert (LHQ < 1,9)	74	18	24	19	26	37	50	36	49	1	1	—	—	—	—
Herz mäßig vergrößert (LHQ = 1,7—1,9)	46	6	13	10	22	16	35	29	63	1	2	—	—	—	—
Herz stark vergrößert (LHQ < 1,7)	28	12	43	9	32	21	75	7	25	—	—	—	—	—	—

¹ LHQ = Lungen-Herzquotient.

Es ist sicher nicht erstaunlich, daß Faktoren wie Alter, Elektrokardiogramm, Herzgröße usw. die Prognose ungünstig gestalten. Wichtig scheint uns aber, daß diese ominösen Umstände den Verlauf der Endocarditis vor allem insofern negativ beeinflussen, als sie das Auftreten der Herzinsuffizienz begünstigen bzw. bereits Symptome der Herzinsuffizienz sind. Das trifft auch zu für das durch die *Dauer der Infektion* gegebene Gefahrenmoment. PRIEST und SMITH (137) haben z. B. nachgewiesen, daß die durchschnittliche Erkrankungsdauer vor Therapie-

beginn bei den Geheilten 9,2 Wochen und bei den letalen Fällen 22,5 Wochen betrug. CORRELL u. Mitarb. (100) fanden eine Mortalität von 80 bzw. 53% bei Einsetzen der Therapie nach mehr als 21 Wochen bzw. weniger als 10 Wochen nach den ersten Symptomen. Ähnliche Beobachtungen sind auch von anderen Autoren gemacht worden (138, 172, 200). Bei der großen Variationsbreite zwischen relativ benignen und malignen Formen ist aber auch bei langer Krankheitsdauer noch

Tabelle 31 Prognostischer Einfluß der Krankheitsdauer bis Therapiebeginn

Dauer der Anamnese bis Therapiebeginn	Gesamtzahl der Patienten (100%)	Gestorben innerhalb 2 Monaten nach Hospitalisation		Gestorben nach 2 Monaten bis Abschluß der Untersuchung		Gestorben total		Lebend	
			%		%		%		%
< 3 Wochen	26	3	12	4	15	7	27	19	73
4—12 Wochen	85	13	15	13	15	26	30	59	70
4—6 Monate	33	5	15	6	18	11	33	21	64
> 7 Monate	12	3	25	4	33	7	58	5	42

eine Heilung möglich oder kann trotz kurzer Anamnese schon ein unheilbarer Schaden eingetreten sein. Dies dürfte auch der Grund sein, daß der Einfluß der Krankheitsdauer bis Therapiebeginn zur eigenen Überraschung in unserem Material nicht so deutlich wie erwartet in Erscheinung tritt (Tabelle 31). So bleibt die Überlebensquote bei einer unbehandelten Vorphase bis zu 12 Wochen ungefähr um 70% und erniedrigt sich bis 6 Monate nur auf 64%. Erst bei einer Anamnese von mehr als 7 Monaten werden die Heilungsaussichten entscheidend herabgesetzt (42%). Wesentliche Differenzen für Früh- und Spätphase finden sich keine. Trotzdem sind Frühdiagnose bzw. Frühbehandlung für jeden Fall unbedingt anzustreben.

Selbstverständlich hängt die Prognose auch vom *primären Herzstatus* ab. Die ungünstigen Auswirkungen einer vorbestandenen Herzinsuffizienz (S. 135) wurden bereits vermerkt. Der prognostische Einfluß der Natur der vorbestandenen Herzläsion an sich (unabhängig von Kompensation oder Dekompensation) ist in Tabelle 32 festgehalten.

Die Fälle von primärer subakuter bakterieller Endocarditis, d. h. ohne vorbestandene Kardiopathie, haben tatsächlich die niedrigste Mortalität (25%). Relativ gut ist auch die Prognose der besonders im jugendlichen Alter beobachteten Endocarditis bei kongenitalen Vitien (Mortalität 28%). Die Mortalität steigt dagegen bei den rheumatischen

Tabelle 32 Prognostischer Einfluß der prä-morbiden Herzläsion

	Gesamtzahl der Patienten (100 %)		Gestorben innerhalb 2 Monaten nach Hospitalisation		Gestorben nach 2 Monaten bis Abschluß der Untersuchung		Gestorben total		Lebend		Schicksal nicht bekannt	
		%		%		%		%		%		%
Rheumatische Vitien	103	16	15,5	20	19,5	36	35	64	62	3	3	
Kongenitale Vitien	18	2	11	3	17	5	28	13	72	—	—	
Vorbestandene Kardiopathie anderer Natur	15	2	13	3	20	5	33	9	60	1	7	
Keine vorbestandene Kardiopathie	20	4	20	1	5	5	25	15	75	—	—	

Klappenfehlern und bei den vorbestandenen Kardiopathien anderer Natur auf 35 bzw 33%.

Unter den rheumatischen Vitien (Tabelle 33) haben die Aortenfehler isoliert (Mortalität 54%) oder kombiniert mit Mitralklappen (Mortalität

Tabelle 33 Verlauf der subakuten bakteriellen Endocarditis bei 103 Fällen mit rheumatischen Vitien (bei Späteintritt)

	Gesamtzahl der Patienten (100%)	Gestorben innerhalb 2 Monaten nach Hospitalisation		Gestorben nach 2 Monaten bis Abschluß der Untersuchung		Gestorben total		Lebend		Schicksal nicht bekannt	
			%		%		%		%		%
Aortenvitien	30	8	27	8	27	16	54	14	46	—	—
Mitralklappen	46	4	9	5	11	9	20	35	76	2	4
Aorten- und Mitralklappen	27	4	15	7	26	11	41	16	59	—	—

41%) die schlechteste Prognose; sie stellen den Löwenanteil der tödlich verlaufenen Fälle, wenn man den wesentlich günstigeren Ausgang der zahlenmäßig häufigeren Mitralklappen berücksichtigt (Mortalität nur 20%)

Auch im Gesamtmaterial (rheumatische und kongenitale Vitien, vorbestandene anderweitige erworbene Kardiopathie, primäre Erkrankung) ist die Endocarditis der Aortenklappen mit einer Mortalität von 42% belastet gegenüber einer solchen von 22 bzw. 28% bei Mitralklappenbefall bzw kongenitalen Vitien (Tabelle 31). Sind Mitralklappen und Aortenklappen gleichzeitig befallen, erhöht sich die Sterbeziffer sofort wieder auf 38%. Die schlechtere Prognose der Aorten-Endocarditis wird auch in der Literatur immer wieder betont (175, 214, 245, 277, 286, 299, 378, 391, 427, 463, 485, 516, 517, 559)

Tabelle 34. Prognostischer Einfluß des Klappenbefalles auf den Verlauf bei allen 156 Patienten mit subakuter bakterieller Endocarditis

	Gesamtzahl der Patienten (100%)	Gestorben innerhalb 2 Monaten nach Klappenoperation		Gestorben nach 2 Monaten bis Abschluß der Untersuchung		Gestorben total		Lebend		Schicksal nicht bekannt	
		%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Aortenklappen befallen	48	12	25	8	17	20	42	28	58	—	—
Mitralklappen befallen	53	5	9	7	13	12	22	39	74	2	4
Mitral- und Aortenklappen befallen	37	5	14	9	24	14	38	21	57	2	5
Kongenitale Vitien	18	22	11	3	17	5	28	13	72	—	—

In bezug auf die *Ätiologie* haben die Fälle infolge Viridans-Streptokokken (65 Fälle) und anhamolytischen Streptokokken ohne vergrünendes Wachstum (27 Patienten) die besten Heilungschancen (Tabelle 35)

Tabelle 35. Prognostischer Einfluß der Ätiologie (156 Patienten 118 Fälle mit positivem, 38 Fälle mit negativem Erregernachweis)

	Gesamtzahl der Patienten (100%)	Gestorben innerhalb 2 Monaten nach Klappenoperation		Gestorben nach 2 Monaten bis Abschluß der Untersuchung		Gestorben total		Lebend		Schicksal nicht bekannt	
		%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
<i>Streptococcus viridans</i> (α-Hämolyse)	65	8	9	5	8	11	17	53	83	1	1
<i>Streptococcus anhemolyticus</i> (γ-Hämolyse)	27	3	11	4	15	7	26	19	70	1	4
Enterokokken	12	6	42	3	25	8	67	3	25	1	8
<i>Streptococcus haemolyticus</i> (β-Hämolyse)	3	—	—	1	33	1	33	2	67	—	—
Staphylokokken	5	20	40	2	40	4	80	1	20	—	—
Pneumokokken	22	1	50	—	—	1	50	1	50	—	—
Doppelinfectionen	4	1	25	1	25	2	50	2	50	—	—
Positiver Erregernachweis	118	20	17	14	12	34	29	81	69	3	2
Negativer Erregernachweis	38	6	16	11	29	17	45	20	53	1	2

Sie zeigen eine Überlebensquote von 82% (53 Patienten) bzw. von 70% (19 Patienten) Für die ganze Gruppe der anhamolytischen Streptokokken mit oder ohne vergrünendem Wachstum (93 Fälle) beträgt die Heilungsrate 78% (72 Fälle) Früh- und Spätmortalität halten sich etwa die Waage

Diese Zahlen demonstrieren eindrücklich die Leistungsfähigkeit der antibiotischen Therapie

Demgegenüber fallen die Erkrankungen infolge Enterokokken, Staphylokokken und andern Erregern prognostisch deutlich ab

Nur 3 der 12 *Enterokokken*-Endokarditiden sind definitiv geheilt, wenn auch nach heutigen Erfahrungen in diesen Fällen mehrfach zu niedrig doziert worden ist. In anderen Statistiken (185, 457) wird über Frühheilungen in etwa der Hälfte bis zwei Drittel der Fälle berichtet. Ebenso ungünstig verläuft die *Staphylokokken*-Endocarditis. Wir verzeichnen nur eine definitive Heilung unter 5 Fällen. Auch hier hätten bei retrospektiver Betrachtung höhere Antibiotica-Dosen vielleicht den einen oder anderen Fall retten können. Aber selbst in den besten Statistiken beträgt die Mortalität etwa 50% (142, 163, 185). Dank neuer Antibiotica (Vancomycin, Ristocetin, Kanamycin) und größerer Erfahrung wird sich die Prognose wohl auch für diese Fälle in nächster Zeit noch bessern.

Daß die Mortalität der *Endocarditis lenta* mit negativen Blutkulturen besonders hoch ist, wurde seit Beginn der antibiotischen Behandlung übereinstimmend von allen Autoren immer wieder bestätigt. Der prognostische Unterschied ist in unserer Beobachtungsreihe allerdings nicht so ausgeprägt wie z. B. in den mit Nachkriegsendokarditiden belasteten Statistiken von SPANG und GABELE (516), FRITZE (175), BODEN und LOOGEN (56) und MERZWEILER u. Mitarb. (382) usw. Von unseren 118 Patienten mit positivem Erregernachweis sind 81 (69%) definitiv geheilt, die Frühmortalität (17%) ist höher als die Spätmortalität (12%) (Tabelle 35). Von den 38 abakteriämischen Fällen überleben dagegen nur 20 (53%), 6 Patienten (16%) kamen in der Initialphase, weitere 11 (29%) bis zum Abschluß der Untersuchung an kardialer Dekompensation ad exitum. Es ist also vor allem die Spätprognose, welche bei der abakteriämischen Verlaufsform getrübt ist.

Embolien bedrohen die Patienten vor allem in der Frühphase, können aber auch die Fernprognose ungünstig beeinflussen wegen Dauerschaden in den embolierten Organen (Cerebrum, Nieren, Myocard usw.) (Tabelle 36). Sie können auch nach erzielter Heilung noch vorkommen ebenso wie Rupturen mykotischer Aneurysmen (5a, 79, 391, 479). Frühzeitige Behandlung vermindert die Emboliegefahr, weil sich dann umfangreiche, krumelige Klappenvegetationen gar nicht entwickeln können. Von den 73 Patienten, bei welchen während der Hospitalisation Emboli-

Krankheit durchwegs günstiger (Tabelle 36): Frühmortalität 5%, Spätmortalität 13%, Totalmortalität 18%. Nicht nur die Embolien selbst

Tabelle 36. Prognostischer Einfluß der Auftretens von Embolien

	Gesamtzahl der Patienten (100%)		Gestorben innerhalb 2 Monaten nach Hospitalisation		Gestorben nach 2 Monaten bis Ablauf der Untersuchung		Gestorben total		Lebend		Schicksal nicht bekannt	
		%		%		%		%		%		%
Keine Embolien . .	83	4	5	11	13	15	18	66	80	12	2	2
Embolien	73	24	33	12	16	36	49	35	49	12	3	3

sind für diese Prognose verantwortlich, denn meist handelt es sich um allgemein schwere Fälle mit zahlreichen anderen Komplikationen

Der Einfluß der Nierenbeteiligung (Tabelle 37) ist in unserer Beobachtungsreihe — wie bei TRIAS DE BES (547) — nicht sehr markant. Die

Tabelle 37. Prognostischer Einfluß der Nierenbeteiligung

	Gesamtzahl der Patienten (100%)		Gestorben innerhalb 2 Monaten nach Hospitalisation		Gestorben nach 2 Monaten bis Ablauf der Untersuchung		Gestorben total		Lebend		Schicksal nicht bekannt	
		%		%		%		%		%		%
Ohne Nierenbeteiligung	64	16	17	11	12	27	29	64	68	3	3	3
Mit Nierenbeteiligung	62	8	13	11	25	24	38	37	60	1	2	2

Überlebensquote beträgt für Fälle ohne Nierenbeteiligung 68%, mit Nierenbeteiligung (Herdnephritis, diffuse Glomerulonephritis, Infarkte) 60%; interessanterweise ist der negative prognostische Einfluß im späteren Verlauf ausgeprägter als in der Initialphase. Die Nierenkomplikationen haben seit der Einführung der Antibiotica prognostisch lange nicht mehr die gleiche Bedeutung wie früher.

Es ist klar, daß die Prognose um so besser ist, je früher, je intensiver

klinische Reaktion auf die Behandlung anhand der Entfieberung prognostisch ebenfalls verwertet werden kann (Tabelle 38)

Rezidive (13 Fälle, 8%) können die Prognose trüben, wenn sie die Organlasionen (Klappenfehler, Myocarditis usw.) abermals verstärken, oder wenn sich bakterielle Resistenz entwickelt. Die von uns beobachteten Zweit- und Dritterkrankungen sprachen auf erneute Therapie

Tabelle 38. *Verlauf der subakuten bakteriellen Endocarditis bei 139 Fällen, beurteilt nach der Reaktion der Temperatur auf die Behandlung. (17 der 156 Fälle erlaubten keine sichere Beurteilung)*

	Gesamtzahl der Patienten (100%)		Gestorben inner- halb 2 Monaten nach Hospitalisation		Gestorben nach 2 Monaten bis Abbruch der Untersuchung		Gestorben total		Lebend		Schicksal nicht bekannt	
		%		%		%		%		%		%
Entfiebert innerhalb												
2 Tagen	79	9	11	13	17	22	18	55	70	2	2	2
3—8 Tagen	31	8	26	6	19	14	45	16	52	1	3	3
9 und mehr Tagen	29	7	24	8	28	15	52	13	45	1	3	3

stets wieder an und heilten mit befriedigendem funktionellem Ergebnis, abgesehen von 2 Fällen (Enterokokken-Infektionen), die bakteriell nicht beherrscht werden konnten

V. Zustand der geheilten Patienten

Daß der Prozentsatz der klinischen Wiederherstellung kleiner ist bzw sein muß als derjenige der bakteriologisch Geheilten, wurde bereits mehrfach vermerkt und liegt in der Natur der Krankheit begründet. Der infektiöse Prozeß ist der antibiotischen Therapie voll zugänglich, die anatomischen Läsionen am Klappenapparat und Myocard, im Cerebrum, in der Niere usw dagegen sind nur soweit reversibel, als sie durch reparatorische und kompensatorische Reaktionen des Organismus wieder ausgeglichen werden können. Deshalb ist pathologisch-anatomisch kaum je eine restitutio ad integrum, eine Wiedererreichung des status quo ante oder eine „vollständige“ Heilung zu erwarten. Sozusagen immer handelt es sich um eine klinisch mehr oder weniger gut tolerierte Defektheilung, die um so kleiner sein wird, je geringer der primäre Gewebsschaden ist, und je früher die Behandlung einsetzt.

Dieser Sachverhalt wird bestätigt durch einige katamnestische Untersuchungen der Literatur. Von den 52 geheilten Patienten von NEWMAN u Mitarb (399) starb ein Drittel an Herzinsuffizienz, ein Drittel lebte, hatte aber Symptome, und nur 23% waren klinisch völlig wiederhergestellt. Im Krankengut von WEDGWOOD (559) waren 24% klinisch wiederhergestellt, 38% funktionell schlechter als vor der Erkrankung und 38% gestorben. CORRELL u Mitarb (100) stellten eine Herzinsuffizienz in etwa einem Drittel, GORLIN u Mitarb (200) in etwa einem Viertel der Überlebenden fest. DONZELOT u. Mitarb. (136, 137) dagegen fanden eine Herzinsuffizienz nur in 10% der geheilten Patienten, betonten aber die schlechte Prognose dieser Fälle, die, besonders wenn die

kardiale Dekompensation schon in der initialen Phase aufgetreten war, ungefähr zur Hälfte letal verliefen. HALL (214) untersucht das Schicksal 10 geheilter Patienten 6—10 Jahre nach der Erkrankung: 4 waren symptomfrei, 5 hatten nur geringe Beschwerden, 1 war invalid; 7 weitere geheilte Patienten (5 kardial, 2 nicht kardial) waren in den ersten 6 Jahren gestorben. Die Untersuchungen von MANDERSON u. Mitarb. (378) ergaben 5 Todesfälle (Herzinsuffizienz) nach 10 Jahren bei 17 primär Geheilten; von den andern Patienten ließen nur 5 eine gewisse Progredienz im Ablauf der Herzkrankheit erkennen, und 7 waren symptomlos. PRIEST und SMITH (437) fanden von 16 minimal 10 Jahre überlebenden Lenta-Patienten 11 beschwerdefrei, 2 mit mäßigen und 3 mit deutlichen kardialen Beschwerden.

Nach MATTHEWS (364) und NEWMAN u. Mitarb. (399) liegt stets eine Defektheilung vor, aber nicht so häufig ein so schwerer Dauerschaden wie allgemein angenommen. Hierfür erweist sich der prämorbid Herzstatus als ebenso ausschlaggebend wie die durch den bakteriellen Prozeß gesetzten Schädigungen. Myocardläsionen der akuten Erkrankungsphase sind nach den gleichen Autoren wichtiger als solche der Klappen. Die gegenteilige Ansicht, nämlich daß den Klappendefekten entscheidende Bedeutung zukomme, gründet sich vor allem auf den ungünstigen Verlauf der Krankheit bei Aorteninsuffizienz, welche auch für die große Mehrzahl der in der Spätphase letal verlaufenen Fälle verantwortlich ist (136, 137, 172, 196, 214, 277, 286, 378, 391, 427, 479, 494, 517, 550).

Nach unserer eigenen Erfahrung darf das „Syndrom der geheilten Endocarditis“ durchaus mit Optimismus beurteilt werden. In Übereinstimmung mit den zitierten Autoren (136, 137, 214, 364, 378, 399) fanden wir trotz Defektheilungen den Großteil unserer Patienten in einem erfreulich guten Zustand. Von den 101 geheilten und nach 1—11½ Jahre kontrollierten Patienten waren 67 (66%) voll arbeitsfähig und beschwerdefrei, 18 (18%) konnten ihrer früheren Beschäftigung ebenfalls nachgehen, hatten aber bei körperlicher Belastung kardiale Beschwerden. Es waren somit total 84% der definitiv geheilten Patienten erwerbsfähig. Sie zeigten auch objektiv den Befund eines kompensierten Herzvitiums. Fünf dieser Patienten litten unter postembolischen cerebralen und renalen Residuen, ohne daß ihr Allgemeinbefinden hierdurch stark beeinträchtigt war. 13 Patienten (13%) hatten schon in Ruhe Beschwerden und waren reduziert arbeitsfähig; nur 3 Kranke (3%) mußten als vollinvalid beurteilt werden.

Eine nähere Analyse der Morbidität dieser 16 Patienten bestätigte den ungünstigen Einfluß der Aorteninsuffizienz (12 Patienten) und der schon früh im Verlaufe der subakuten bakteriellen Endocarditis beobachteten Herzinsuffizienz (10 Fälle), die nur 5mal nicht bereits in der bakteriellen Phase der Erkrankung, sondern später aufgetreten war.

Die Herzinsuffizienz dieser Fälle war übrigens im Vergleich zu den Patienten, bei denen die kardiale Dekompensation schon von der ersten Spitalbeobachtung her bekannt war, leichter. Ein Patient hatte später einen Herzinfarkt überstanden; bei einem anderen verlief eine Colon-resektion wegen eines Carcinoms komplikationslos. Bei einem völlig invaliden Patienten besteht eine Uramie, Hypertonie und Herzinsuffizienz. Bei 5 Patienten sind renale Defektheilungen mit persistierend pathologischem Urinbefund und pathologischen Nieren-Funktionsprüfungen nachweisbar. Ein invalider Patient zeigt als Folge einer Hirn-embolie eine stationäre Hemiparese.

Gesamthaft erweist sich demnach das „Syndrom der geheilten Endocarditis“ in der Mehrzahl als funktionell gut kompensierte und wenig progrediente Defektheilung. Ungünstig verlaufen vor allem jene Fälle, die infolge pramorbid stark geschädigten Herzen oder der bakteriellen Endocarditis selbst schon in der Initialphase oder kurz darnach eine Herzinsuffizienz entwickeln oder an einer Aorteninsuffizienz leiden. Für das spätere Schicksal sind Art und Schwere der vorbestandenen oder sekundären Herzschiidigung offenbar wichtiger als etwa Art und Resistenz der Erreger, Alter des Patienten, Dauer der Infektion. Mit anderen Worten: Bei einem vorher symptomfreien Patienten, der die Endocarditis ohne Herzinsuffizienz, schwerwiegendere embolische Komplikationen und Entwicklung einer Aorteninsuffizienz überstanden hat, darf eine zuversichtliche Streckenprognose gestellt werden.

L. Schlußbetrachtungen

Die seit der ersten Anwendung des Penicillins verstrichenen 15 Jahre haben Krankheitsbild und Prognose der subakuten bakteriellen Endocarditis tiefgreifend verändert. Aktualität und klinisches Interesse hat sie gewahrt, Krankheitsbegriff und -inhalt haben sich aber gewandelt. Ziel der vorliegenden Monographie war die Darstellung der Klinik der subakuten bakteriellen Endocarditis in der Ära der Antibiotica.

Hat SCHOTTMÜLLER den *Streptococcus viridans* noch als spezifischen Erreger der von ihm als „lenta“ bezeichneten Endocarditis betrachtet, ist heute allgemein anerkannt, daß ein großes Spektrum sehr unterschiedlicher Erreger das Bild der von den „klassischen“ klinischen und morphologischen Veränderungen begleiteten, subakut verlaufenden bakteriellen Herzklappentzündung verursachen kann. *Die Krankheit ist heute keine etiologische, sondern eine klinische Einheit.* Die Streptokokken-Ätiologie (etwa 90% der Fälle) nimmt aber nach wie vor die dominierende Stellung ein. Die Antibiotica haben den früher monate- bis jahrelangen, praktisch immer deletaren Verlauf auf wenige Wochen reduziert, so daß das Prädikat „lenta“ nicht mehr zutrifft. Die

Bezeichnung „*subakute bakterielle Endocarditis*“ — zum mindesten als Oberbegriff — entspricht den heutigen Verhältnissen besser und wird sich wohl in Zukunft auch immer stärker einbürgern. Der Begriff „*Endocarditis lenta*“ wurde hier dagesetzt — im Sinne SCHOTTMÜLLERS — für die durch Viridans-Streptokokken verursachte Endocarditis beibehalten.

Durch die Antibiotica ist die Krankheit nicht nur in ihrem klinischen Erscheinungsbild modifiziert, sondern auch *seltener* geworden. Die subakute bakterielle Endocarditis betrifft heute etwa 1,2% eines kardiologischen, etwa 1⁰/₁₀₀ eines intermedizinschen Krankengutes und etwa 0,5% aller Autopsien. Dennoch gehen an ihr auch heute noch etwa 10% der Träger rheumatischer Vitien und etwa 5—10% der Träger kongenitaler Vitien zugrunde!

In unserem möglichst eingehend und vielseitig bearbeiteten Krankengut von 172 gewicherten Fällen war der Erreger in 77% bekannt, in 23% ungewiß. In 80% der bakteriämischen Fälle wurden anhamolytische Streptokokken (mit oder ohne Vergrünung) und in 11% Enterokokken (Gr. D-Streptokokken) nachgewiesen. Unter den übrigen Erregern (Pneumokokken, hamolytische Streptokokken, Brucellen, Proteus usw.) sind vor allem die Staphylokokken (5%), die wegen ihrer weitverbreiteten Resistenz gegenüber Antibiotica besondere Bedeutung erlangt haben, zu erwähnen. Die abakteriämische „Nachkriegsendocarditis“, deren Pathogenese und Klinik bekanntlich heftig diskutiert, aber nie definitiv geklärt werden konnten, wird in den letzten Jahren nicht mehr beobachtet. Aber auch unter den heutigen Verhältnissen kann gelegentlich der Erregernachweis, besonders bei den häufigen unbehandelten Patienten, schwierige Probleme aufwerfen. Zum Erregernachweis im Blute sind im allgemeinen 5 Kulturen ausreichend, und bei begründetem Verdacht oder in dringlichen Fällen darf und soll die Behandlung nach 5 (eventuell negativen) Blutkulturen begonnen werden.

Für die Pathogenese sind die endogenen Keimreservoirare in der Mundhöhle, im Rhinopharynx, eventuell auch im Verdauungs- und Urogenitaltrakt, aus denen es spontan oder iatrogen zu Keimeinbrüchen in die Blutbahn mit konsekutiver Besiedlung der Klappen kommt, von besonderer Bedeutung. In etwa einem Drittel unserer Fälle waren Eintrittspforte oder Streuherd der Keime mit wünschbarer Sicherheit bekannt, in mehr als der Hälfte bestanden dafür zum mindesten deutliche Hinweise. Im Vordergrund stehen Zahnherde, Zahnextraktionen, Tonsillitis und Tonsillektomien, geringere Bedeutung haben Urogenital-, Sinus- und Gallenwegsaffektionen.

In der Regel ist die subakute bakterielle Endocarditis ein zeitlich und örtlich sekundäres und zweiphasiges Krankheitsgeschehen. Die im

Blut kreisenden, aus den erwähnten Herden und Keimreservoirien stammenden Erreger besiedeln gewöhnlich geweblich vorveränderte, hämodynamisch besonders beanspruchte Endocardbezirke, welche die Keimhaftung mechanisch begünstigen. In 12% fehlten aber Anhaltspunkte für irgendwelche vorbestandene Kardiopathie (sog. primäre Endocarditis), in 67% prädisponierten rheumatische Herzfehler, in 11% kongenitale Vitien und in 10% Hypertonie, Aortensklerose, Myokardsklerose usw. zur bakteriellen Endocarditis. Unter den 116 rheumatischen Herzfehlern figuriert gesamthaft die Mitralsuffizienz an erster Stelle, bei den Männern die Aorteninsuffizienz. Reine Mitralklappenstenosen werden im allgemeinen nicht bakteriell besiedelt, ebenso wie der Allgemein- und kardiale Kompensationszustand der Endocarditis-Patienten vor der Erkrankung gewöhnlich ein guter ist. Bei den nicht rheumatischen vorbestandenen Herzläsionen und bei der primären Endocarditis zeigt sich eine ausgesprochene Prädisposition für Männer, ältere Jahrgänge und für die Aortenklappen. Bei der bakteriellen Endocarditis des kongenital mißgebildeten Herzens werden der Kammerseptumdefekt, der offene Ductus Botalli und die Aorta bicuspidalis am häufigsten betroffen, die jüngeren Jahrgänge und das rechte Herz bevorzugt befallen. Männer erkranken wesentlich häufiger als Frauen. Wenn die subakute bakterielle Endocarditis auch in jedem, besonders aber im mittleren Lebensalter vorkommt, muß betont werden, daß diese nicht so selten in höherem Alter, und zwar oft mit atypischer Symptomatik auftritt.

Ob die primäre Schädigung, die im weiteren Verlaufe schließlich zum pathologisch-anatomischen Bild der Endocarditis ulceropolyposa führt, endothelial oder subendothelial („seröse Endocarditis“) einsetzt, ist umstritten und wahrscheinlich auch nicht einheitlich zu beantworten. Charakteristisch und für Morphologie, klinische Manifestation und Gesamtverlauf entscheidend sind die gedrosselte Virulenz der nur transitorisch und relativ spärlich gestreuten Bakterien und die typische Reaktionslage des Makroorganismus, welche wohl stark gesteigerte, in ihrem Endergebnis — ohne exogene Unterstützung — aber stets erfolglose humorale und cellulare Abwehrleistungen auslöst.

Klinisch präsentiert sich die subakute bakterielle Endocarditis in der Antibiotica-Ära wesentlich weniger markant und profiliert als in den klassischen Beschreibungen. Es hat sich unter dem Einflusse der antibiotischen Therapie ein Gestaltwandel des Krankheitsbildes, eine *Pathomorphose* vollzogen. Wesenhaft oder prinzipiell neuartige morphologische und klinische Befunde sind nicht bekannt, aber manche der typischen Symptome fehlen oder sind nur wenig ausgeprägt, „nivelliert“. Vollbilder werden kaum mehr, Komplikationen seltener beobachtet. In der Anamnese überwiegen unspezifische, ja uncharakteristische Sym-

ptome. Entscheidende Befunde sind Fieber und organisches Herzgeräusch. Herzinsuffizienz und Herzvergrößerung sind bei Spitaleintritt nur in 30 bzw. 48% vorhanden. Arrhythmien selten nachweisbar. Das Elektrokardiogramm bleibt in 37% der Fälle normal. Makroembolien und Oslerische Knötchen liegen nur in etwa einem Viertel, Herdnephritis in etwa einem Drittel. Splenomegalie, Anämie und pathologisch verändertes weißes Blutbild in etwa zwei Dritteln vor. Einzelne Symptome und Befunde erfahren unter bestimmten Bedingungen eine besonders starke Ausprägung bzw. Abschwächung, z. B. bei Enterokokken, Staphylokokken, im höheren Lebensalter, bei der abakteriämischen Verlaufsform, bei anbehandelten Patienten, bei Befall des rechten oder des kongenital mißgebildeten Herzens, bei starkem rheumatischem Einschlag usw.

Die *Diagnose* — leicht beim Vollbild mit Herzgeräusch, Fieber, Embolien und positiven Blutkulturen — soll sich heute auf Erst- und Feinsymptome stützen und möglichst früh gestellt werden. Nachdem die Infektion selbst im wesentlichen durch die Antibiotica beherrscht werden kann, ist die Prognose nur noch zu verbessern, wenn durch *Frühbehandlung* irreversible oder zu schweren Defektheilungen führende valvuläre und myokardiale Schäden oder Komplikationen (Embolien, Niereninsuffizienz usw.) verhindert werden. Das Ziel ist deshalb die *Frühdiagnose*, d. h. die richtige Beurteilung der Krankheit zum mindesten in den ersten 2—3 Wochen. Den sichersten Anhalt hierfür bietet ein status febrilis verbunden mit organischem Herzgeräusch und erhöhter Senkung. Wertvoll sind Anämie und Splenomegalie, während im Frühstadium Hamaturie, Embolien, Herzinsuffizienz usw. relativ oft im Stiche lassen. Als Regel gelte, daß eine subakute bakterielle Endocarditis stets mit allen Mitteln auszuschließen ist, wenn bei einem Patienten mit organischem Herzgeräusch Fieber während länger als 8 Tagen nachweisbar ist.

Die *Behandlung* erstrebt die Vernichtung aller Erreger, inklusive derjenigen innerhalb der Klappenpolypen. Sie basiert auf dem allgemeinen Prinzip der möglichst frühen, in bezug auf Art und Resistenz der Erreger (Antibiogramm) gezielten und dem Einzelfall (Komplikationen, Alter, Dauer der Infektion usw.) angepaßten Therapie mit Antibiotica über einen ausreichend langen Zeiteabschnitt in adäquaten Tages- und Totaldosen. Angesichts der lokal und allgemein beschränkten Abwehrreaktion des Makroorganismus ist bactericid wirkenden Antibiotica unbedingt den Vorzug zu geben, und die für die Wirkung der Antibiotica ungünstigen lokalen Verhältnisse an den Klappenpolypen zwingen a priori zu hohen Dosen. Penicillin ist wegen seiner bactericiden Wirkung, seiner fast unbegrenzten Dosierungsmöglichkeit und seiner großen therapeutischen Breite das Antibioticum der Wahl und in

Kombination mit *Streptomycin* in der Lage, in 80—90% oder mehr die definitive Heilung herbeizuführen. Als Standardtherapie gelten für Penicillin Dosen von 2—3 Mill E pro die und 50—100 Mill E total und für Streptomycin Dosen von 1—2 g pro die und 40—60 g total bei einer Behandlungsdauer von 4—6 Wochen. Bei schwach empfindlichen anhamolytischen Streptokokken, bei Enterokokken, bei abakteriämischen Verlaufsformen sind a priori höhere (6—8—12 Mill E Penicillin pro die), bei mangelhafter klinischer und bakteriologischer Reaktion, besonders schweren Fällen und bei in vitro-Resistenz (Staphylokokken, Enterokokken usw.) sehr hohe Dosen (25—50—75—100 Mill E Penicillin pro die) notwendig. Bei all diesen Fällen sind Kombinationen von Penicillin und Streptomycin oder mit anderen, nach Art und Resistenz des isolierten Keimes gewählten Antibiotica (Chloramphenicol, Tetracycline, Erythromycin und verwandte Antibiotica, Bacitracin, Kanamycin, Vancomycin, Ristocetin usw.) obligat. Breitspektrum- und andere Antibiotica sind nie allein und stets — abgesehen von wenigen Ausnahmen — erst in zweiter Linie anzuwenden. In klinisch günstigen Fällen mit penicillinempfindlichen anhamolytischen Streptokokken darf die Penicillin-Streptomycin-Behandlung in den erwähnten Dosen auf 2—3 Wochen abgekürzt werden. Ob dieses „short term treatment“ als Routinetherapie allgemein zu empfehlen ist, müssen weitere Erfahrungen beweisen. Für eine prognostisch so ernste und unberechenbare Krankheit ist u. E. aber weniger die Minimaltherapie, sondern vielmehr diejenige Behandlung anzustreben, welche in einer möglichst großen Zahl verschieden schwerer Erkrankungen die höchste Heilungsrate verspricht.

Sichere oder wahrscheinliche Eintrittspforten und Keimherde sind weniger zur ursächlichen denn prophylaktischen Behandlung im Hinblick auf Reinfekte unbedingt zu beseitigen. Das Prinzip der antibiotischen Abschirmung bei Samierung oder Traumatisierung irgendwelcher Herde bei Trägern rheumatischer oder kongenitaler Vitien ist heute unumstritten, wird aber, besonders bei Zahnextraktionen, dennoch nicht regelmäßig beobachtet. Die Durchführung wird nicht einheitlich gehandhabt und oft nicht genügend auf die besonderen Verhältnisse des Einzelfalles oder die in Frage kommenden Erreger abgestimmt. So werden z. B. Enterokokken, gramnegative Stäbchen usw. bei Eingriffen am Urogenitalsystem oder auch bei Zahnextraktionen (Enterokokken sind auch hier möglich) durch die vielenorts routinemäßig verabreichten Penicillinspritzen nicht beeinflusst. Es sind Penicillin/Streptomycin kombiniert, eventuell Breitspektrum-Antibiotica 12 und 6 Std vor und über eine genügend lange Zeit nach dem Eingriff (minimal 2 Tage) zu verabfolgen. Der heute nach Febris rheumatica zur Verhinderung von Klappenfehlern allgemein geübten Penicillin-Prophylaxe kommt

sicher auch im Hinblick auf die Verhütung der subakuten bakteriellen Endocarditis, für welche die rheumatischen Klappenfehler die wichtigste Prädisposition schaffen, Bedeutung zu. Kongenitale Herz- oder Gefäßanomalien, besonders der offene Ductus Botalli und das arterio-venöse Aneurysma, sind operativ zu korrigieren zur Verhinderung von Rezidiven und zur definitiven Restitution. Glucocorticoide sind kaum je angezeigt, Antikoagulantien stets kontraindiziert.

Von unseren 156 behandelten Patienten überleben 1—11½ Jahre nach der Erkrankung deren 101, d. h. 65%; für die Männer ist die Überlebensquote 55%, für die Frauen 91%. Die Mortalität in den ersten 2 Monaten beträgt 15%, so daß 85% der Endocarditiskranken unmittelbar, aber nicht definitiv geheilt wurden. Weitere 17% sind bis zum Abschluß der Untersuchung, d. h. maximal 11½ Jahre nach der Spitalbehandlung gestorben. Nur bei 10% aller Patienten konnte der infektiöse Prozeß nicht beherrscht werden, bei 90% wurde eine vollständige bakteriologische Sanierung erzielt. Für die Frühmortalität ist die Sepsis selbst nach wie vor der entscheidende, wenn auch nicht einzige prognostische Faktor, eine wichtige Rolle spielen ferner Herzinsuffizienz und Embolien. Die Spätmortalität dagegen ist sozusagen ausschließlich bestimmt durch das Auftreten einer Herzinsuffizienz als Folge des entzündlich geschädigten Klappenapparates und Herzmuskels. Nach dem ersten Jahr sind total 21% der Patienten gestorben; in der Folge beträgt die durchschnittliche Jahressterblichkeit der Überlebenden noch knapp 2%. Diese Zahlen belegen eindrucklich die tiefgreifende Wandlung, welche die Antibiotica in der Prognose der subakuten bakteriellen Endocarditis gebracht haben, aber auch die eminente Bedeutung der als Folge der Krankheit auftretenden Herzinsuffizienz und Defektheilung.

Die verschiedenen Komplikationen und klinischen Befunde beeinflussen den weiteren Verlauf in unterschiedlicher Weise und können zur prognostischen Beurteilung des einzelnen Falles verwertet werden. Prognostisch ungünstig sind in erster Linie vorbestandene oder neu auftretende Herzbekompensation, Befall der Aortenklappen, pramorbide

und spezifischer behandelt wird, auch die therapeutische Reaktion (z. B. beurteilt auf Grund der Entfieberung) kann prognostisch verwertet werden. Eine ausgesprochen schlechte Prognose haben vor allem jene Fälle, die schon früh eine Herzinsuffizienz entwickeln und an einer Aorteninsuffizienz leiden. Der infektiöse Prozeß und der

Morbus embolicus sind ausschlaggebend für das unmittelbare Überstehen der Krankheit, die Herzinsuffizienz entscheidet über die Streckenprognose

Der Zustand der geheilten Patienten entspricht einer mehr oder minder gut tolerierten, meist aber kompensierten Defektheilung, deren Ausmaß wiederum abhängt vom pramorbiden Herzstatus und von den durch die Krankheit verursachten Klappen- und Herzmuskelläsionen. Auch hierfür muß die Bedeutung der früh einsetzenden und voll wirksamen Therapie, welche diese Schäden wie auch andere Komplikationen (Embohen, Nierenversagen usw.) hintanzuhalten vermag, so daß reparatorische und kompensatorische Vorgänge des Organismus den Funktionsdefekt auszugleichen vermögen, betont werden; denn die Leistungsfähigkeit der definitiv Geheilten wird in erster Linie durch kardiale Dekompensation, Aorteninsuffizienz, in geringerem Maße auch durch renale und embolische Residuen beeinflusst. Das „Syndrom der geheilten Endocarditis“ wird aber funktionell im allgemeinen gut toleriert. 66% der 101 Überlebenden sind arbeitsfähig und völlig beschwerdefrei. 18% haben nur leichte Symptome und ihre volle Erwerbsfähigkeit ebenfalls bewahrt. Nur 13 bzw. 3% leiden unter deutlicheren Beschwerden und sind vermindert arbeitsfähig bzw. invalid. Gesamthaft können demnach etwa 84% der definitiv geheilten Patienten voll arbeiten, und nur 16% zeigen mehr oder minder schwere kardiale oder andere Störungen.

Die subakute bakterielle Endocarditis, seit Jahrzehnten klar abgegrenzt und wohlbekannt, hat sich in den letzten 15 Jahren unter dem Einfluß der Antibiotica nachhaltig gewandelt, gleichzeitig auch viel von ihrem Schrecken verloren. Auch heute noch vermag sie den Kliniker zu faszinieren und ihm Probleme zu stellen, die höchsten ärztlichen Einsatz und intensivste Forschung wert sind.

Literatur

- 1 ABBOTT, M. E. On the incidence of bacterial inflammatory processes in cardiovascular defects and on malformed semilunar cusps. *Ann. clin. Med.* 4, 189 (1925)
- 2 — Nelson's loose-leaf medicine (New York) 4, 207 (1932)
- 3 — Atlas of congenital cardiac disease. Amer. Heart Ass., New York, 1936
- 4 ACEVES, S., R. A. ELIZALDE and M. G. LUNA: Bacterial endocarditis superimposed on syphilitic aortitis. *Arch. Inst. Cardiol.* 27, 231 (1957)
5. AHERN, J. J., and W. M. M. KIRBY. Cure of subacute bacterial endocarditis with penicillin and chloramphenicol. Report of treatment resistant case. *J. Amer. med. Ass.* 150, 33 (1952)
- 5a. ALAJOUANINE, TH., P. CASTAIGNE, F. LHERMITTE et J. CAMBIER. L'artérite cérébrale de la maladie d'Osler. Ses complications tardives. *Sem. Hôp. Paris* 35, 1160 (1939)
- 6 ALBERTINI, A. v. Zum Problem der Endocarditis. *Schweiz. med. Wschr.* 65, 200 (1935).

7. ALBERTINI, A v Pathologie und Therapie der entzündlichen nicht spezifischen Arterienkrankungen *Helv med Acta* 11, 256 (1944)
- 8 — Die Endocarditis als Problem der allgemeinen Entzündungs- und Infektionslehre *Schweiz med Wschr* 77, 670 (1947)
- 9 —, u A GRUMBACH Die experimentelle Streptokokkeninfektion des Kaninchens in ihren Beziehungen zur Herdinfection *Ergebn allg Path path Anat* 33, 314 (1937)
- 10 — — Ergebnisse experimenteller Forschung zur Frage der Herdinfection *Schweiz med Wschr* 33, 1309 (1938)
- 11 —, u A STAHELIN Über die Beziehung der verkalkten Knopflochstenose zur Endocarditis *Cardiologia (Basel)* 18, 129 (1951)
- 12 ALDEHOFF, P, G KRUCHEN u H WEIDENBACK Klinische Betrachtung zur Antikoagulantientherapie und ihre Kontrollmethoden *Dtsch med Wschr* 77, 1398 (1952)
- 13 ALLEN, A C Mechanism of localization of vegetations of bacterial endocarditis *Arch Path (Chicago)* 27, 399 (1939)
- 13a — Nature of vegetations of bacterial endocarditis *Arch Path (Chicago)* 27, 661 (1939)
- 13b — The kidney Medical and surgical diseases New York Grune & Stratton 1950
- 14 ALSLEV, J · Über die Zunahme der subakuten bakteriellen Endocarditis *Dtsch med Wschr* 73, 208 (1948)
- 15 ANDERSON, H J, and J S STAFFORTH Subacute bacterial endocarditis in the elderly *Lancet* 1953II, 1055
- 15a ANDERSON, D G, and C S KEEFER The therapeutic value of penicillin A study of 10000 cases Chap 3, p 13—37 Ann Arbor, Mich J W Edwards 1948.
- 16 ANDREASSEN, R, and N K JENSEN Bacterial endocarditis following mitral valvotomy *Ann intern Med* 45, 534 (1957)
- 17 ANTEL, J J, H P ROME, J E GERACI and G P SAVRE Toxic-organic psychosis as a presenting feature in bacterial endocarditis *Proc Mayo Clin* 30, 45 (1955)
- 18 ASSMANN, H, u H MOORMANN Erfahrungen mit Penicillin *Dtsch med Wschr* 73, 461 (1948)
- 19 BAEER, G Glomerular lesions of subacute bacterial endocarditis *J exp Med* 15, 330 (1912)
- 19a — Renal complications of bacterial endocarditis *Trans Ass Amer Physns* 46, 87 (1931)
- 20 BAILEY, C P, H E BOLTON and H P REDONDO-RAMIREZ Surgery of the mitral valve *Med Clin N Amer* 32, 1807 (1952)
- 21 BAIN, R C, J E EDWARDS, C H SCHMIDLEY and J E GERACI Right-sided bacterial endocarditis and endarteritis A clinical and pathologic study *Amer J Med* 24, 98 (1958)
- 22 BAKER, G P, and T PILKINGTON Benemid in the treatment of streptococcal endocarditis *Lancet* 1952II, 17
- 23 BALDEPMANN, M · Probleme der Endocarditis lenta *Ärztl Wschr* 4, 48 (1952)
- 24 BARANDUN, S, R KIFFER, G RIVA u A NICOLET: Über die therapeutische Verwendung von Gammaglobulinen bei bakteriellen Infektionen *Schweiz med Wschr* 87, 155 (1957)
- 25 BARBAGALLO, O Lo sterno-medullo cultura nelle malattie infettive *Poli clinico Sez med* 45, 230 (1948)
- 26 BARKER, P. S · A clinical study of subacute bacterial infection confined to the right side of the heart or the pulmonary artery *Amer Heart J* 37, 1054 (1949)

27. BARNFIELD, W. F.: Subacute bacterial endocarditis and dental procedures. *Amer J Orthodont.* 31, 53 (1945).
28. BARTELHEIMER, H., u. W. ENGERT: Die Behandlung der Endocarditis lenta mit Antibiotica. *Antibiotica et chemotherapic. Fortschr.* 1, 46. Basel u. New York: S. Karger 1954.
29. BAUM, N.: Ein Fall von Enterococcus-Endocarditis. *Wien Klin Wschr.* 1935, 1067.
30. BAYLES, T. B., and W. H. LEWIS: Subacute bacterial endocarditis in older people. *Ann intern Med* 13, 2154 (1940).
31. BECHER, E.: Über Kriegsendokarditis. *Munch. med Wschr.* 1921II, 267.
32. BEESON, P. H.: Subacute bacterial endocarditis. Optimal duration of treatment. (Editorial.) *Amer J Med.* 19, 1 (1955).
33. — E. M. BRANNON and J. V. WARREN: Observation on the sites of removal of bacteria from the blood in patients with bacterial endocarditis. *J. exp Med.* 61, 9 (1945).
34. BELK, W. P., F. J. JODZIS and E. FENDRICK: The lesions in animals inoculated with streptococcus cardio-arthritis. *Arch. Path. (Chicago)* 6, 812 (1928).
35. BELL, E. T.: Glomerular lesions associated with endocarditis. *Amer. J Path.* 8, 639 (1932).
36. BELL, J., and B. A. WAISBREN: The number of blood cultures of bacterial endocarditis necessary to diagnose most cases of bacterial endocarditis. *Amer. J med Sci* 232, 284 (1956).
37. BERG, G., A. BULITTA u. F. SCHRIFFARTH: Die Endocarditis lenta der Nachkriegszeit unter besonderer Berücksichtigung ihrer Komplikationen und Residuen. *Ärztl. Wschr.* 11, 201 (1956).
38. BERG, H. H.: Zur Diagnostik linksseitiger intrakardialer Thromben durch Karotisauskultation. *Dtsch. med Wschr.* 83, 2277 (1958).
39. BERNDT, H.: Panhämozytopenie bei Sepsis lenta. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* 12, 1352 (1957).
40. BERNTSEN, J. C. A.: Unaltered susceptibility of streptococci. Study of the alpha hemolytic streptococci causing endocarditis. *J. Amer. med Ass.* 157, 331 (1953).
41. BETTS, R. H., and T. THOMAS: Patent ductus arteriosus with endoarteritis. *Dis. Chest* 23, 166 (1953).
42. BIELNO, R.: Herdinfection und Immunität. *Vesh. dtsch. Ges. inn. Med.* 42, 438 (1930).
43. BILLINGS, F.: Chronic infectious endocarditis. *Arch. intern Med.* 4, 409 (1909).
44. BINGOLD, K.: Die septischen Erkrankungen. München: Urban & Schwarzenberg 1937.
45. — Über das Wesen der Sepsis und ihre Erscheinungsfolgen. *Dtsch. med Wschr.* 72, 56 (1947).
46. — Über die Komplikationen der Endocarditis lenta durch diffuse Glomerulonephritis. *Med. Welt* 20, 980 (1951).
47. BITTORF, A.: Endothelen im strömenden Blut und ihre Beziehungen zu hämorrhagischer Diathese. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 133, 64 (1920).
48. BLAND, M., I. FRANK and O. SAPHIR: Experimental endocarditis in dogs. *Arch. Path. (Chicago)* 27, 422 (1939).
49. BLAKEMORE, F., S. D. ELLIOTT and J. HART-MERCER: Studies on suppurative polyarthritis (joint-ill) in lambs. *J. Path. Bact.* 52, 57 (1941).
50. BLOOMFIELD, A. L.: Diagnosis and prevention of bacterial endocarditis. *Circulation* 8, 290 (1953).
51. BLOOMFIELD, A. L., and R. M. HALPERN: The penicillin treatment of subacute bacterial endocarditis: Some problems. *J. Amer. med. Ass.* 129, 1135 (1945).

- 52 BLUMER, G.: Subacute bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2, 103 (1923)
53. BLUMENBERG, W., u. A. ZELL: Über Streptokokkenbefunde in Zahnwurzelgranulomen. *Arch. Hyg. (Berl.)* 103, 297 (1933)
54. BOCK, H. E.: Über den Wert der bakteriologischen Sternalmarkuntersuchungen. *Klin. Wschr.* 1939I, 162
55. BODECHTEL, G.: Der Herdinjekt und seine Bedeutung für interne und neurologische Krankheitsbilder. *Dtsch. zahnärztl. Z.* 5, 749 (1950)
56. BODEN, E., u. F. LOOGEN: Zur Therapie der Endokarditis lenta. *Dtsch. med. Wschr.* 75, 422 (1950)
57. — —: Rückschau und Stand der Endokarditis lenta. *Dtsch. med. Wschr.* 77, 1044 (1952)
58. BÖHMIG, R.: Bakteriologie, Serologie und pathologische Anatomie der Herdinjektion. *Dtsch. med. Wschr.* 73, 361 (1948)
59. —, u. P. KLEIN: Pathologie und Bakteriologie der Endokarditis. Berlin Springer 1953
- 59a. — —: Pathologie und Bakteriologie der sog. Herdinjektion. *Z. Rheumaforsch.* 15, 1 (1956)
60. BOGER, W. P., and S. C. STRICKLAND: Probenecid (benemid). Its uses and side-effects in 2502 patients. *Arch. intern. Med.* 95, 83 (1955)
61. BOURVE, G.: A study in cardiac prognosis. *Brit. med. J.* 1937II, 851
62. BRACHT, E., u. A. WACHTER: Beitrag zur Ätiologie und pathologischen Anatomie der Myocarditis rheumatica. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 96, 493 (1909)
63. BRANWELL, C.: Subacute bacterial endocarditis. *Lancet* 1949II, 491
64. BRANDENBURG, R. O., and H. B. BURCHELL: Mitral insufficiency: Clinical consideration. *Proc. Mayo (Clin.)* 83, 510 (1958)
65. BRASS, K.: Über die Pathogenese der sog. nichtseptigen embolischen Herdnephritis Löhlein. *Frankfurt Z. Path.* 61, 42 (1949)
66. BRIDGES, W., and A. LEATHAM: Mitral incompetence. *Brit. Heart J.* 15, 55 (1953)
67. BRODRAGE, H.: Änderung der Resistenzverhältnisse einiger klinisch wichtiger Bakterien gegenüber verschiedenen Antibiotika in den Jahren 1954—1957. *Praxis* 47, 753 (1958)
68. BROUSTET, P.: Comportement du cœur des endocarditiques traités par les antibiotiques. *Presse med.* 59, 1434 (1951)
69. BROWN, J. W., D. HEATH and W. WHITAKER: Cardioaortic fistula. A case diagnosed in life and treated surgically. *Circulation* 12, 819 (1955)
70. BRUNDSON, D. F. V., J. B. ENTICKNAP and B. H. MUSTERV: A case of subacute bacterial endocarditis due to pseudomonas aeruginosa complicating valvotomy for advanced mitral stenosis. *Guy's Hosp. Rep.* 102, 303 (1953)
71. BRUNSON, J. G.: Coronary emboli in bacterial endocarditis. *Amer. J. Path.* 29, 689 (1953)
72. BURN, P. A., and E. T. COOK: Treatment of subacute bacterial endocarditis. *Ann. intern. Med.* 41, 487 (1954)
73. BURKET, L. W., and C. G. BRUN: Bacteremias following dental extraction: Demonstration of source of bacteria by means of a non-pathogen serratus marcescens. *J. dent. Res.* 16, 521 (1937)
74. BURNELL, J. M., and W. M. KIRBY: Effectiveness of a new compound, benemid, in elevating serum penicillin concentrations. *J. clin. Invest.* 30, 697 (1951)
75. CALL, J. D., J. H. BAGGENSTOSS and W. A. MERRIT: Endocarditis due to brucella. Report of two cases. *Amer. J. clin. Path.* 14, 508 (1944)

- 76 CAMELIN, A., A GUIBERT, C NOYER et A TAREL. La forme à hémoculture négative de la maladie d'Osler. Arch Mal. Coeur 41, 74 (1948)
- 77 CAPLAN, H. Monilia (candida) endocarditis following treatment with antibiotics. Lancet 1955II, 957.
- 78 CARNEZ, W H., and C M TINSLEY. The pathological results in cases of subacute bacterial endocarditis treated with penicillin. Stanf med. Bull 4, 78 (1946) Zit nach GOULD 1953
- 79 CATES, J E., and R V CHRISTIE: Subacute bacterial endocarditis. Quart J Med 20, 85 (1951)
- 80 — R V CHRISTIE and GARROD L P. Penicillin-resistant subacute bacterial endocarditis treated by a combination of penicillin and streptomycin. Brit. med J 1951I, 653
- 81 CHENO, J T O, W J CAHILL and M F FOLEY: Coronary embolisms. J Amer. med Ass 153, 211 (1953)
- 82 CHOSSON, J, H SERVENT u E ABIGNOLI. Endocarditis lenta (Osler) und Schwangerschaft. Bull. Féd Soc Gynéc Obstét franç 7, 210 (1955) Ref Schweiz med Wschr 86, 637 (1957)
- 83 CHRISTIAN, H A. Determinative background of subacute bacterial endocarditis. Amer J med Sci. 210, 34 (1941). Zit nach FRIEDBERG 1951
- 84 CHRISTIE, R V. Penicillin in bacterial endocarditis. Lancet 1945II, 123
- 85 — Penicillin in subacute bacterial endocarditis, report to the medical research council on 269 patients treated in 14 centres appointed by the penicillin clinical trials committee. Brit med J 1948I, 1
- 86 CLARK, W H., S BRYNER and L A RANTZ. Penicillin-resistant non-hemolytic streptococcal subacute bacterial endocarditis. Amer. J. Med 4, 671 (1948)
- 87 CLATWORTHY jr, H W., and V G. McDONALD. Optimum age for surgical closure of patent ductus arteriosus. J Amer med Ass 167, 444 (1958)
- 88 'LAWSON, B J. Myocarditis. Amer Heart J 4, 1 (1928)
- 89 — The Aschoff nodule. Arch. Path. (Chicago) 8, 664 (1929)
- 90 —, and E T BELL. A comparison of acute rheumatic and subacute bacterial endocarditis. Arch intern Med 37, 66 (1926).
- 91a — Experimental endocarditis, rheumatic like and bacterial, in rats. Arch. Path. (Chicago) 40, 153 (1945)
- 91b — Experimental endocarditis with fibrinoid degeneration in the heart valves of rats (special reference to the fibrinoid). Arch. Path. (Chicago) 50, 63 (1950)
- 92 CLEMENT, D H., and W R MONTGOMERY: Subacute bacterial endocarditis. Report of a case with apparent failure of sulfonamide prophylaxis complicated by massive hemoperitoneum. Ann intern Med 22, 274 (1945)
- 93 COHEN, S M. Massive cerebral hemorrhage following heparin therapy in subacute bacterial endocarditis. Report of two cases with review of the literature. J Mt Sinai Hosp 16, 214 (1949)
- 93a COHEN, S M. Staphylococcal infections of the heart. Circulation 20, 90 (1959)
- 94 COHN, R B., and L LIPSEICH. Case of bacterial endarteritis and heart failure superimposed on long standing femoral arteriovenous fistula cured by Excision. Stanf med Bull 9, 70 (1951).
- 95 CORE, J. A., and R G. ELLISON. Infected patent ductus arteriosus with massive lung infarction. J thorac Surg 31, 190 (1957).
- 96 CORNELL, A., and H B SHOOKHOFF. Actinomycosis of the heart simulating rheumatic fever. Report of three cases of cardiac actinomycosis, with a review of the literature. Arch intern Med 74, 11 (1944)

97. CORNIL, L., M MOSINGER et A JOUIN Sur les lésions hépatiques dans les endocardites malignes Ann anat path 12, 1102 (1935)
- 98 — — — Contribution à l'étude histologique du nodule d'Osler Ann anat path, 13, 674 (1936) Zit nach BOHM u KLEIN 1953
- 99 — — — Les lésions myocardiques dans l'endocardite maligne prolongée humaine et expérimentale Ann anat path 14, 471 (1937)
- 100 CORRELL, H L., J M LUBITZ and M C F LINDERT Bacterial endocarditis. Clinico-pathologic studies of untreated, treated and cured patients Ann intern Med 35, 45 (1951)
101. COSSIO, P., e I BERCONSKY Absceso parietal del corazón e infarto del miocardio Sem med (B Aires) 2, 1691 (1933)
- 102 COTTON, T F Clubbed fingers as a sign of subacute bacterial endocarditis Heart 9, 347 (1921/22) Zit nach LIBMAN u FRIEDBERG 1948
- 103 CRESSY, N L, W J LARSEN and P KNAFL Streptomycin in the treatment of bacterial endocarditis New Engl J Med 239, 497 (1949)
- 104 CURSCHMANN, H Über Endocarditis chronica (lenta) Munch med Wochr 19221, 419
105. CURTIN, J A., R G PETERSDORF and I L BENNETT jr.: Acquired arteriovenous fistula complicated by pseudomonas aeruginosa endarteritis and endocarditis. Bull Johns Hopk Hosp 101, 140 (1957)
- 106 CUTLER, S. S., and J WOLF Acquired arteriovenous fistula with coexistent subacute bacterial endocarditis and endarteritis Ann intern. Med. 25, 872 (1946)
- 107 DALAND, G A., L GUTTLER, R C WALLERSTEIN and W B CASTLE Hematologic observations in bacterial endocarditis Especially the prevalence of histiocytes and the elevation and variation of the white cell count in blood from the ear lobe J Lab clin Med 48, 827 (1956)
- 108 DALTON, J C, B WILLIAMS and L ATKINS Staphylococcal endocarditis after mitral valvulotomy Report of three cases New Engl J Med 254, 203 (1956)
- 109 DAVILA, J C, R H KYLE and R P GLOVER Mitral regurgitation due to ruptured chordae tendineae Correction by „mitral purse-string“. Amer Heart J, 54, 940 (1957)
- 110 DAVIS, M. E., and R F WORTMANN Subacute endocarditis during pregnancy Amer J. Obstet Gynec 53, 878 (1947)
- 111 DAVIS, D S., and M J ROMANSKY Successful treatment of gonococcic endocarditis with erythromycin Review of the literature. Amer. J Med 21, 473 (1956)
- 112 DAWSON, M H., G L HOBBS and M O LIPMAN. Penicillin sensitivity of strains of non-hemolytic streptococci isolated from cases of subacute bacterial endocarditis Proc Soc exp Biol (N Y) 56, 101 (1944)
- 113 —, and T H HUNTER The treatment of subacute bacterial endocarditis with penicillin Second report Ann intern Med 24, 170 (1946)
- 113a DESRE, R : L'endocardite maligne à évolution lente. Rev Méd (Paris) 36, 119, 346, 438, 508 (1919)
- 114 DE LA CHAPELLE, C. E. Vegetative endocarditis due to the brucella melitensis, with a case report Amer Heart J. 4, 732 (1929).
- 115 —, and I GRAEF Occurrence of subacute bacterial endocarditis in mitral valvular disease with preexisting auricular fibrillation. A case report. Amer. Heart J 8, 252 (1932)
- 116 DELLMANN, F : Metastatische Prozesse am Auge bei der Endocarditis lenta Klin Mbl Augenheilk 63, 666 (1919). Zit. nach LIBMAN u FRIEDBERG 1948

- 117 DE NAVASQUEZ, S : Incidence and pathogenesis of myocardial lesions in subacute bacterial endocarditis. *J. Path. Bact.* 49, 33 (1939)
- 118 DENNIG, H., u F BOCK: Subakute bakterielle Endokarditis (Endocarditis lenta) und Schwangerschaft. *Dtsch med. Wschr* 80, 1072 (1955)
- 119 DE VECCHI, B : L'importanza degli istiociti valvolari nello svolgimento dei processi endocarditici sperimentali. *Sperimentale* 86, 1 (1932)
- 120 DICK, G F., and W B SCHWARTZ: Subacute bacterial endocarditis. *J Amer. med Ass* 120, 24 (1942).
- 121 — — Experimental endocarditis of dogs. *Arch Path.* (Chicago) 42, 159 (1946)
- 122 DIETRICH, A : Die Reaktionsfähigkeit im Körper bei septischen Erkrankungen in ihren pathologisch anatomischen Äußerungen. *Verh dtsch. Ges. inn Med* 31, 180 (1925)
- 123 — Versuche über Herzklappenentzündung. *Z ges exp Med* 50, 85 (1926)
- 123a — Experimentelle Endokarditis. *Klin Wschr* 1930, 105
- 124 —, u. K SCHRODER: Abstimmung des Gefäßendothels als Grundlage der Thrombenbildung. *Virchows Arch path anat* 274, 425 (1930)
- 125 — Über Anfänge der experimentellen Endocarditis. *Virchows Arch path Anat* 209, 285 (1936)
- 126 DI MATTEO, J., M MONTOUCHET et J CRAMER: Endocardite maligne valvulaire associée à la persistance du canal artériel. *Sem. Hôp Paris* 28, 25 (1952)
- 127 DJORDJEVIC, B S : Nos vues actuelles sur le tableau clinique, l'évolution et le pronostic de l'endocardite bactérienne subaiguë. *Sem. Hôp. Paris* 32, 3745 (1956)
- 128 — M MAZOVEC et V JOSIFOVIC: Endocardite septique subaiguë compliquée d'un infarctus embolique du myocarde, guérie par la pénicilline et l'auro-mycine. *Arch Mal Coeur* 43, 1114 (1950)
- 129 DOCK, W : In W D STROUD, *Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases*. Philadelphia: Davies 1946
- 129a DOGLIOTTI, G C : Les formes intermédiaires et les formes de transition entre endocardite rhumatismale et endocardite bactérienne. In *Les problèmes actuels posés par les endocardites malignes*. 314 Congr de Med Paris Masson & Cie 1957.
- 130 DOWERTY, W B., and M TRUBER: Significant hemorrhagic retinal lesions in bacterial endocarditis (Roth's spots). *J Amer med Ass* 97, 308 (1931)
- 131 DONZFLOT, E., H KAUFMANN et J ESCALLE: Etude des protéides du sérum sanguin dans les endocardites infectieuses subaiguës. *Arch Mal Coeur* 42, 405 (1949)
- 132 — — et P MONTOUCHET: Sur un cas d'endocardite maintenu apyrétique par l'auro-mycine (850 grammes en un an) et guéri par une thérapeutique antibiotique complexe. *Bull Soc méd Hôp Paris* 67, 1135 (1951)
- 133 — — et Y CASTEL: Intérêt de la cortisone dans le traitement des endocardites infectieuses à hémocultures négative. *Sem Hôp Paris* 28, 1371 (1952)
134. — — — Efficacité de la cortisone dans deux cas d'endocardite infectieuse à homoculture négative. *Bull Soc méd. Hôp. Paris* 68, 57 (1952)
135. — — J M LE BOZEC et S DE MENDE: Intérêt de l'électrophorèse dans l'étude des endocardites infectieuses subaiguës. *Sem Hôp Paris* 29, 1533 (1953)
136. — J M LE BOZEC, H KAUFMANN et J E ESCALLE: Le pronostic de l'endocardite infectieuse subaiguë traitée par les antibiotiques. Résultats du traitement de 202 cas. *Arch Mal Coeur* 46, 97 (1953).

137. DONZELOT, E., H KAUFMAN, J M et BOZEC et J E ESCALLE. Pronostic immédiat et lointain de l'endocardite infectieuse subaiguë. *Sem. Hôp. Paris* 29, 1544 (1953)
- 137a — J. M LE BOZEC, H KAUFMAN et J LABAN. Valeur clinique et pronostique de l'électrocardiographie dans le traitement de l'endocardite infectieuse subaiguë. *Sem. Hôp. Paris*, 29, 1540 (1953)
138. DORMER, A. E. Bacterial endocarditis. Survey of patients treated between 1945 and 1956. *Brit. med. J.* 1954, 43
139. DOUTHWAIDE, A. H. Penicillin in the treatment of streptococcal endocarditis. *Lancet* 1952II, 93
140. DOW, J. W., H D LEVINE, W L LANE, F W HAYNTS, H K HEILERS, J S. WHITTENBERGER, G. B. FERRIS, W T GOODALE, W P HARVEY, E. C. EPPINGER and L. DEATIS. Studies of congenital heart disease. IV. Uncomplicated pulmonary stenosis. *Circulation* 1, 267 (1950)
141. DOWLING, H. F. and F J MERRILL. The incidence and cost of treatment of bacterial endocarditis. A study of diseases occurring in metropolitan Washington in the year 1948. *Amer. J. med. Sci.* 221, 612 (1951)
- 142 — M. LEPPER, E. R. CAUDWELL and H W SPIES. Staphylococcal endocarditis. An analysis of 25 cases treated with antibiotics, together with a review of recent literature. *Medicine (Baltimore)* 31, 135 (1952)
143. DREYFUS, F., and G. LIBRACH. Cold precipitable serum globulins („cold fractions“, „cryoglobulins“) in subacute bacterial endocarditis. *J. Lab. clin. Med.* 40, 489 (1952)
144. DRIAK, F.: Die Bakterienstreuung bei zahnärztlichen Eingriffen. *Wien klin. Wschr.* 62, 620 (1950)
145. DUNCAN, G. G., C F CLANCY, J R WOLOANOT and B BRIDLEMAN. Neomycin. Results of clinical use in 10 cases. *J. Amer. med. Ass.* 145, 75 (1951)
147. EAGLE, H. R., R. FLEISCHMAN and A M MISSELMAN. Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin. Importance of aggregate time penicillin remain at effectively bactericidal levels. *Amer. J. Med.* 9, 280 (1950)
- 148 — — and M LEVY. „Continuous“ vs „discontinuous“ therapy with penicillin. The effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. *New Engl. J. Med.* 249, 491 (1953)
- 148a. EDSTRÖM, G.: Rheumatic fever, its symptoms, prevention and treatment. *Acta rheum. scand.* 1, 145 (1955)
149. EDWARDS, J. E., and H B BUNCHELL. Pathologic anatomy of mitral insufficiency. *Proc. Mayo Clin.* 33, 497 (1959)
150. EGGER, P.: Enterokokkensepsis. *Med. Klin.* 1910, 834.
151. EISMAN, S. H., C F. KAY, R F NORRIS and P. W. BOGGER. Coronamid as an adjuvant to penicillin in the treatment of subacute bacterial endocarditis. *Amer. J. med. Sci.* 217, 62 (1949)
152. ELLIOTT, S. D. Bacteremia and oralis sepsis. *Proc. roy. Ass. Med.* 32, 747 (1949)
153. EUGSTER, A.: Endocarditis ulcero-polyposa mit Herzblock und Osteoarthritis hypertrophicans pneumique. *Cardiologia (Basel)* 17, 63 (1950).
- 153a. EVANS, A. D., D. E. B. POWELL and C. D. BURRILL. Fatal endocarditis associated with Q fever. *Lancet* 1951, 864
154. FARMER, E. D. Streptococci of the mouth and their relationship to subacute bacterial endocarditis. *Proc. roy. Soc. Med.* 46, 201 (1953)
155. FELDMAN, L., and I M TRACE. Subacute bacterial endocarditis following the removal of the teeth or tonsils. *Ann. intern. Med.* 11, 2124 (1953)

156. FELLINGER, K., u W WEISSEL: Die Stellung der Milzexstirpation im Behandlungsplan der subakuten bakteriellen Endocarditis. Dtsch. med. Wschr. 77, 499 (1952)
157. — G GRABNER u. F KÄNDL: Die Endokarditis nach dem zweiten Weltkrieg (1939—1945) in Österreich. (Mit besonderer Berücksichtigung der Endocarditis lenta.) Wien Z. inn. Med. 35, 441 (1954)
158. FIELD, H., W S. HOBLER and N C. AVERY: Results of chemotherapy in subacute bacterial endocarditis. Amer. J. med. Sci. 202, 798 (1941)
159. FINLAND, M.: Treatment of bacterial endocarditis: dosage of penicillin. Use of other antibiotics and treatment of patients with negative blood cultures. Circulation 9, 292 (1954)
160. — Treatment of bacterial endocarditis. New Engl J Med. 250, 372, 419 (1954).
161. — Staphylococci, antibiotics and endocarditis. (Editorial.) Circulation 15, 641 (1957)
162. — Current status of therapy in bacterial endocarditis. J. Amer. med. Ass. 166, 364 (1958)
163. FISHER, A M., H N WAGNER JR and R S ROSS: Staphylococcal endocarditis. Some clinical and therapeutic observations on thirty-eight cases. Arch intern. Med. 85, 427 (1955).
164. FLATER, A.: Endocarditis und Gehirn. Klin. Wschr. 1924, 2094
165. FOLEY, G E.: Further observations on the occurrence of streptococci other than group A in human infection. J. Bact. 51, 69 (1947).
166. FRANKEL, E., u A SANGER: Untersuchungen über die Ätiologie der Endocarditis. Virchows Arch. path. Anat. 108, 286 (1887)
167. FREIFELD, H.: Vaccination und Endokarditis. Klin. Wschr. 1928II, 1645
168. FRIEDBERG, C K.: Symposium on cardiovascular disease: revised criteria for diagnosis and treatment of subacute bacterial endocarditis. Med. Clin. N. Amer. 34, 709 (1950)
169. — Subacute bacterial endocarditis: revision of diagnostic criteria and therapy. J. Amer. med. Ass. 144, 527 (1950).
170. — Diseases of the heart. Philadelphia W B Saunders Company 1951
171. — Treatment of subacute bacterial endocarditis with aureomycin. J. Amer. med. Ass. 148, 98 (1952)
172. — Erkrankungen des Herzens: Deutsche Übersetzung von E GILL. Stuttgart Georg Thieme 1959
- 172a. — Persönliche Mitteilung
173. —, and M E. BABER: Acute staphylococcal endocarditis cured with the aid of bacitracin. J. Amer. med. Ass. 147, 46 (1951)
174. FRIEDMAN, N B., and L DONALDSON: Systemic mycosis with mycotic endocarditis. Arch. Path. (Chicago) 27, 394 (1939)
175. FRIITZ, E.: Die Therapie der Endocarditis lenta und ihre Grundlagen. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk., NF 3, 117 (1952)
176. —, u. E. NASSE: Ergebnisse der Behandlung der Endocarditis lenta mit Penicillin und Streptomycin. Dtsch. med. Wschr. 77, 745 (1952)
177. FUCHS, E.: Über Myelitis bei Endocarditis lenta. Diss. Zürich 1943
178. FULTON, M. N., and S. A. LEVINE: Subacute bacterial endocarditis with special reference to valvular lesions and previous history. Amer. J. med. Sci. 183, 60 (1932).
179. FURLONG, J. J.: Subacute (streptococcus viridans) endocarditis: the role of trauma in the localizations of vegetations. Ann. intern. Med. 20, 822 (1944)

- 180 GABELE, A · Schembar ausgeheilte Endocarditis (E I) mit sekundärem Herztod *W Kreisf-Forsch* 39, 18 (1950)
181. GARVIN, C F, and J L WOOD Coronary embolism Report of three cases *Amer. Heart J.* 18, 747 (1939)
- 182 GEIGER, A J, and S H DUBLACHER The fate of endocardial vegetations following penicillin treatment of bacterial endocarditis *Amer J. Path* 23, 1023 (1947)
- 183 GELFMAN, R, and S A LEVINE The incidence of acute and subacute bacterial endocarditis in congenital heart disease *Amer J med Sci* 204, 324 (1942)
- 184 GERACI, J. E : Further experiences with short term (2 weeks) combined penicillin-streptomycin therapy for bacterial endocarditis caused by penicillin-sensitive streptococci *Proc Mayo Clin* 30, 193 (1955)
- 185 — The antibiotic therapy of bacterial endocarditis therapeutic data on 172 patients seen from 1951 through 1957 Additional observations on short-term therapy (two-weeks) for penicillin sensitive streptococcal endocarditis *Med. Clin N Amer* 42, 1101 (1958)
186. —, and W. J MARTIN Antibiotic therapy of bacterial endocarditis IV Successful short-term (two weeks) combined penicillin-dihydrostreptomycin therapy in subacute bacterial endocarditis, Caused by penicillin-sensitive streptococci *Circulation* 8, 494 (1953)
187. — Antibiotic therapy of bacterial endocarditis IV Subacute enterococcal endocarditis Clinical, pathologic and therapeutic consideration of 33 cases *Circulation* 10, 173 (1954)
- 188 — — Antibiotic therapy of bacterial endocarditis V. Therapeutic consideration of erythromycin *Proc Mayo Clin* 29, 109 (1954)
- 189 — F. R HEILMAN, D R NICHOLS and W. E WELLMAN. Antibiotic therapy of bacterial endocarditis VII Vancomycin for acute micrococcal endocarditis *Proc Mayo Clin* 33, 172 (1958)
- 190 GERNER, W D *Besonderheiten der Endocarditis lenta und Beziehungen*
 Verh
- 191 *form,*
 , NF
- 192 — L. FISCHER u H F OLDERSHAUSEN Endocarditis lenta und Eiweiß-
 labilitätsproben *Z ges inn Med* 5, 219 (1950)
- 192a — E ZEH u L FISCHER Das Elektrokardiogramm bei Endocarditis lenta *Arch Kreisf-Forsch* 19, 69 (1953)
- 193 GILL, T J, R A McBRIDE and G J DAMBIN: Coronary embolism. Report of three cases *Amer Heart J* 56, 878 (1959)
- 194 GIRAUD, G, H LATOUR, A LÉVY, M RAMADIER, P PUECH et R MÉRISAN Endocardite subaiguë à entérocoques, action électorive de l'aurofomycine *Presse méd* 59, 1447 (1951)
- 195 GIRAUD, G, P CAZAL, H ZATOUR, A LÉVY et P PUECH Indications de la splenectomie dans la maladie d'Osler *Arch Mal Cœur* 47, 410 (1954)
196. GLASER, H Treatment of subacute bacterial endocarditis *Amer Practit* 1948, 436
197. GLASER, R J, A DENKNER, S B MATHES and C M HARBORD Effect of penicillin on the bacteremia following dental extraction *Amer J Med* 4, 55 (1948)
- 198 GLECKLER, W J Diagnostic aspects of subacute bacterial endocarditis in the elderly. *Arch intern Med* 102, 761 (1959)

- 199 GLUSHIEN, A S., M D REITER and H. FISHER. Coronary embolism (intra vitam diagnosis) and necrotizing renal papillitis. Case report. *Ann. intern. Med.* 36, 679 (1952)
- 200 GORLIN, R., C B FAVOUR and F J EVERY. Long-term follow-up study of penicillin-treated subacute bacterial endocarditis. *New Engl. J. Med.* 242, 995 (1950)
- 201 GOULD, S E. Pathology of the heart. Springfield. C C Thomas 1933
- 202 GOUNELLE, H., et J WATER. Endocardite ulcéro-végétante au cours d'une méltococcie. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* 51, 1197 (1935)
- 203 GRANT, G H., and C L STORK. Rupture of the heart as a result of brucella abortus endocarditis. *Brit. med. J.* 19531, 914
- 204 GRAY, I R., and E J STOKES. Actinomyces-muris-endocarditis and Chlor amphenicol. *Brit. Heart J.* 13, 347 (1951)
- 205 GROSS, L. The so-called congenital bicuspid aortic valve. *Arch. Path. (Chicago)* 13, 350 (1937)
- 206 —, and B M FRIED. The role played by rheumatic fever in implantation of bacterial endocarditis. *Amer. J. Path.* 13, 769 (1937)
- 207 GROSS, R D. Coarctation of the aorta. Surgical treatment of one hundred cases. *Circulation* 1, 41 (1950).
- 208 GRUNBACH, A., u F LUTHY. Experimentelle Streptokokkenencephalitis beim Kaninchen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 144, 187 (1937)
- 209 —, u W KIRUTH. Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger. Stuttgart: Georg Thieme 1958
- 210 GUNDEL, M. Die pathogenetische Bedeutung der Enterokokken. *Dtsch. med. Wschr.* 1933II, 1391
- 211 GUNNISON, J B., V R COLEMAN and E. JAWETZ. Interference of aureomycin and of terramycin with action of penicillin in vitro. *Proc. Soc. exp. Biol. (N Y)* 75, 549 (1950)
- 211a GUTHOF, O., u J STELLER. Differenzierte Streptokokkenbefunde bei chronischer Tonsillitis. Beitrag zur Grundlagenforschung der sog. Herdkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* 83, 2039 (1959)
- 212 HARLEIN, S. Einige Hinweise zur Klinik und Therapie der Endocarditis lenta. *Dtsch. med. Wschr.* 76, 148 (1951)
- 213 HAGER, H P., E J HEITZMANN and R. M YOUNG. Penicillin caronamide therapy of enterococcus endocarditis. *Ann. intern. Med.* 34, 510 (1951)
- 214 HALL, B. Long-term follow-up of patients with healed bacterial endocarditis. *Ann. intern. Med.* 47, 880 (1957)
- 215 —, H F DOWLING and W KELLOW. Successful short-term therapy of streptococcal endocarditis with penicillin and streptomycin. *Amer. J. med. Sci.* 230, 73 (1955)
- 216 HAMBURGER, M., and D MURTHINO. The in vitro sensitivity to eight antibiotics of streptococci and staphylococci recovered from cases of bacterial endocarditis. *J. Lab. clin. Med.* 37, 60 (1951)
- 217 —, and L STEIN. Streptococcus viridans subacute bacterial endocarditis. Two week treatment schedule with penicillin. *J. Amer. med. Ass.* 149, 542 (1952)
- 218 —, and H. C. KNOWLES. Streptobacillus moniliformis infection complicated by acute bacterial endocarditis. *Arch. intern. Med.* 92, 216 (1953)
- 219 HAMMAN, L. Coronary embolism. *Amer. Heart J.* 21, 401 (1941).
- 220 —, and W. F. RIENHOFF JR. Subacute streptococcus viridans septicemia cured by excision of arteriovenous aneurysm of external iliac artery and vein. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 37, 219 (1935).

221. HARRELL, E R., and G R THOMPSON Systemic candidiasis (moniliasis) complicating treatment of bacterial endocarditis, with review of literature and report of apparent cure of one case with parenteral mycostatin *Ann intern Med* 49, 207 (1958)
222. HART, F D., A MORGAN and B LACEY *Brucella-abortus-endocarditis* *Brit med J* 19511, 1049
223. HAYNAL, E Ein Fall von Endocarditis lenta bei gleichzeitigem Ventrikel septumdefekt *Wien Z inn Med* 30, 81 (1949)
224. —, u L. MOSOVYI Kombinierte Penicillin- und Streptomycinbehandlung der Endocarditis lenta *Schweiz med Wschr* 82, 741 (1952)
225. HECKLER, G B., and I J TIKELLIS Acquired arteriovenous fistula with subacute bacterial endocarditis and endarteritis *J Amer med Ass* 150, 1301 (1952)
226. HEDINGER, C. Über einen Fall von rupturiertem mykotischem Aneurysma der Arteria mesenterica superior bei Endocarditis lenta *Schweiz med Wschr* 77, 916 (1947)
227. HEILMEYER, L., u W KEIDERLING Klinische Wirkungen einer Sulfonamidkombination mit verschiedenem Angriffspunkt (De-Ma) auf den Ablauf sulfonamidresistenter septischer Krankheitsbilder und ihre Erklärung durch die Theorie einer mehrfachen Fermentkettenblockierung *Dtsch med Wschr* 72, 13, 74 (1947).
228. — Fortschritte der Therapie *Dtsch med Wschr* 73, 1 (1948)
229. HEINRICH, K Klinische Erfahrungen mit Penicillin und Supronalium in der Behandlung der subakuten bakteriellen Endocarditis *Z ges inn Med* 4, 419 (1949)
230. HELPERN, M., and M TROBEK Necrotizing arteritis and subacute glomerulonephritis in gonococcal endocarditis Toxic origin of periarthritis nodosa *Arch Path (Chicago)* 15, 35 (1937)
231. HEPPER, N O G., H B BURCHELL and J M EDWARDS Mitral insufficiency in healed unrecognized bacterial endocarditis *Proc Mayo Clin* 31, 659 (1956)
232. HERRING, A C., and W M DAVIS Penicillin treatment of subacute bacterial endocarditis 17 consecutive cases *J Amer med Ass* 238, 720 (1948)
233. HERTNIG, R L., B LELS, A J ZIMMERMANN and G H BERRYMAN Risticetin — A statistical review of three hundred thirty three cases *J Amer med Ass* 176, 176 (1959)
234. HESS, O Zur Herkunft der im strömenden Blute bei Endocarditis lenta vorkommenden Endothrien *Dtsch Arch klin Med* 129, 330 (1920)
235. HEUBNER, O L. Über langdauernde Fieberzustände unklaren Ursprungs *Dtsch Arch klin Med* 64, 33 (1899) Zit nach LARSEN u FRIEDBERG 1948
236. HECHEL, G. Niere und Sepsis lenta *Ergebn inn Med Kinderheilk* N F 4, 628 (1953)
237. HÜVER, I Vergleichende Untersuchungen über Häufigkeit, Art, Ausgänge und Komplikationen der Endocarditis in der Vor- und Nachkriegszeit nach Sektionsergebnissen *Neue med Welt* 1, 1654 (1959)
238. HEWITT, W L., and J P WOOD jr Laboratory and clinical experience with carbonyl *New Engl J Med* 249, 261 (1953)
239. HIGHMAN, B., and P D ALTLAND Effect of altitude and cobalt polycythemia, hypoxia and cortisone on susceptibility of rats to endocarditis *Circulat Res* 3, 351 (1955)
240. — J ROSHE and P D ALTLAND Production of endocarditis with staphylococcus aureus and streptococcus mitis in dogs with aortic insufficiency *Circulat Res* 4, 230 (1956)
- 240a. — — — Endocarditis and glomerulonephritis in dogs with aortic insufficiency *Arch Path (Chicago)* 65, 388 (1958)

- 241 HILDEBRAND, E., and W. S. PRIEST. Cardiac lesions in subacute bacterial endocarditis treated with penicillin. Report of 9 cases. *Amer. J. clin. Path.* 17, 345 (1947)
- 242 HIRSH, H. L., J. J. VIVINO, A. MERRILL and H. F. DOWLING. Effect of prophylactic administered penicillin on incidence of bacteremia following extraction of teeth. *Arch. intern. Med.* 81, 868 (1949).
- 242a. HOBSON, F. G., and B. E. JUEL-JENSEN. Teeth, streptococcus viridans and subacute bacterial endocarditis. *Brit. med. J.* 1956II, 1501
- 243 HOBING, F. O. *Klinische Infektionslehre*. Berlin: Springer 1948
- 243a. HOFMAN, F. G., S. L. ZIMMERMAN, E. A. BRADLEY and B. LAPIDUS: Bacterial endocarditis after surgery for acquired heart disease. Report of two cases and review of the literature. *New Engl. J. Med.* 260, 152 (1959)
- 244 HOLLDACE, K., u. A. HELLER. Gemeinsamies Auftreten von Endocarditis und entzündlichen Gefäßerkrankungen. *Verh. Dtsch. Ges. für Kreislaufforsch.* 22. Tagg 1956
- 245 HONIGSMANN, A. H., and M. D. KARNS. Healed subacute bacterial endocarditis. Report of two cases with death due to congestive heart failure. *Ann. intern. Med.* 26, 704 (1947)
- 246 HOOK, E. W., H. S. WAINER, T. J. MCGEE, and T. F. SELLERS: Acquired arteriovenous fistula with bacterial endarteritis and endocarditis. *J. Amer. med. Ass.* 164, 1450 (1957)
- 247 HORDER, T. Lumleian lectures on endocarditis. *Lancet* 1926I, 695, 745, 850
- 248 HOWELL, K. M., B. PORTIS and D. A. BEVERLY: Antibody response after immuno-transfusion in malignant endocarditis. *J. infect. Dis.* 39, 1 (1926)
- 249 HUBERT, R. Zur Frage der Zustandsänderungen der Streptokokken. *Munch. med. Wschr.* 1925I, 643
- 250 HUDSON, C. L., and J. B. MURRAY. Eberthella typhosa infection of arteriovenous aneurysm cured by excision. *J. Amer. med. Ass.* 141, 130 (1949)
- 251 HUEBER, E. F., u. H. SAEXINGER. Die Penicillinbehandlung der subakuten bakteriellen Endocarditis. (Ein Bericht über 100 behandelte Fälle.) *Wien klin. Wschr.* 62, 738 (1950)
- 252 HUGUENIN, R., et G. ABBOT. La réaction giganto-cellulaire dans les endocardites malignes subaiguës. *Ann. anat. path.* 7, 490 (1930).
- 253 HUNTER, T. H. The treatment of subacute bacterial endocarditis with antibiotics. *Amer. J. Med.* 1, 83 (1946)
- 254 — Use of streptomycin in treatment of bacterial endocarditis. *Amer. J. Med.* 2, 436 (1947)
- 255 — The treatment of some bacterial infections of the heart and pericardium. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 28, 213 (1952)
- 256 — Speculations on mechanism of cure of bacterial endocarditis. *J. Amer. med. Ass.* 144, 524 (1950)
- 257 —, and P. Y. PATERSON. Bacterial endocarditis. In *disease-a month series*. Chicago: Year Book Publ. Inc. 1956.
- 258 HURST, W. W., A. L. GLEASON and F. R. SCHFMM. Subacute bacterial endocarditis after operation for Tetralogy of Fallot. *Northw. Med. (Seattle)* 48, 763 (1949)
- 259 HUSSEY, H. H., and S. KATZ. Infections resulting from narcotic addiction. Report of 102 cases. *Amer. J. Med.* 9, 186 (1950)
- 260 IRMER, W. Über die Möglichkeiten längerer Aufrechterhaltung der Penicillinkonzentration im Blut unter besonderer Berücksichtigung des Caronamid-einflusses auf die Penicillinausscheidung. *Dtsch. med. Wschr.* 74, 358 (1949)

261. ISHIBASHI, T. Über die experimentelle Endocarditis. *Trans jap path Soc* 28, 235 (1938). Zit nach BORDEN u KLEIN 1933
262. JAFFÉ, R. H. Zur Histologie der Herzklappenveränderungen bei der Endocarditis lenta. *Virchows Arch path Anat* 237, 379 (1932)
263. JAMES, T. Enterococcal endocarditis. *Arch intern Med* 20, 616 (1932)
264. JANSEN, H. H. Herzdurchschuß und Endocarditis lenta. *Beitr path Anat* 119, 103 (1938)
265. JAWETZ, E. Treatment of bacterial endocarditis. *Mod Conc cardiov Dis* 26, 4 (1937)
266. — J. B. GUNNISON and V. R. COLEMAN. The combined actions of penicillin with streptomycin or chloromycetin on enterococci in vitro. *Science* 111, 254 (1930)
267. — — Determination of sensitivity to penicillin and streptomycin of enterococci and streptococci of the viridans group. *J Lab clin Med* 25, 488 (1930)
268. — — Studies on antibiotic synergism and antagonism. A scheme of combined antibiotic action. *Antibiot and Chemother* 2, 243 (1952)
269. — — Experimental basis of combined antibiotic action. Report of the council on pharmacy and chemistry. *J Amer med Ass* 150, 603 (1932)
270. JIMÉNEZ DIAZ, C., E. ARJONA and E. LOPEZ-GARCIA. Subacute bacterial endocarditis. *Amer Heart J* 37, 642 (1949)
271. JOACHIM, H., and S. H. POLAYES. Subacute endocarditis and systemic mycosis (monilia). *J Amer med Ass* 115, 205 (1940)
272. JOTTE, S., and H. HELL. Subacute bacterial endocarditis arising in mural thrombi following a myocardial infarction. A case report. *Circulation* 12, 242 (1955)
273. JOHNSON, T. D., and W. J. HUNTER. Bacterial endocarditis due to a penicillin-resistant staphylococcus. Report of a case successfully treated with erythromycin. *New Engl J Med* 251, 219 (1954)
274. JONES, A. M. and F. A. LANGLEY. Aortic sinus aneurysms. *Brit Heart J* 11, 323 (1949)
275. JONES, L. C. and F. M. YOW. The effect of erythromycin alone and in combination with streptomycin in endocarditis. *Antibiot Annual* 1953/54, p. 464, New York: Med. Encycloped. Inc. 1954
276. JONES, M. Subacute bacterial endocarditis of non-streptococcal etiology. A review of the literature of the thirteen year period 1936—1948 inclusive. *Amer Heart J* 40, 106 (1950)
277. JONES, S. H., and W. TACHY. Bacterial endocarditis treated with penicillin. *New Engl J Med* 236, 729 (1947)
278. JOSEPH, F. Hochgradige reticul endotheliale Monocytozen bei Endocarditis lenta. *Dtsch med Wschr* 51, 863 (1925)
279. JUNGWANN, P. Über chronische Streptokokkeninfektionen. *Dtsch med Wschr* 1924II, 71
280. KAHN, J. W., M. F. LIVINGSTON and R. CHARET. Arteriovenous fistula and septicemia cured by excision and antibiotics. *Amer J. Surg* 86, 175 (1953)
281. KAITAINEN, W. J., and K. SEPPALA. Endocarditis lenta. A review of 138 patients treated during the ten-year period 1945 to 1954. *Acta med scand* 155, 71 (1956)
282. — — Chemotherapy in endocarditis lenta. *Arch intern Med* 100, 419 (1937)
- 282a. — — Positive Wassermann and Kahn tests in endocarditis lenta. *Scand J. clin Lab Invest* 2, 144 (1937)
283. KAMMERER, H. Über schleichende und latente septische Infektionen. *Munch med Wschr* 1929II, 1500.

- 284 KANE, L. W., and J. J. FINN: Treatment of subacute bacterial endocarditis with aureomycin and chloromycetin. *New Engl. J. Med.* 244, 623 (1951).
- 285 KANTHER, R.: Zur Endokarditis. Mit einem Bericht über penicillinbehandelte bakterielle Endokarditiden. *Z. ges. inn. Med.* 4, 193 (1949).
286. KAPLAN, S. R., R. H. ROSEMAN, L. N. KATZ and W. A. BRANS: Healed subacute bacterial endocarditis. A new entity. *J. Amer. med. Ass.* 141, 114 (1949).
- 286a KAUNTZE, R.: Subacute endocarditis with onset as optic neuritis. *Brit. Heart J.* 9, 34 (1947).
287. KAWASAKI, I. A., and F. B. SCHULTZ: Aneurysm of a sinus valsalva with rupture into the right auricle. *Amer. Heart J.* 41, 149 (1951).
- 288 KEEFER, C. S.: Present day treatment of subacute bacterial endocarditis. *J. Amer. med. Ass.* 152, 1397 (1953).
- 289 KEIDERLING, W.: Über die Ferrokinetik beim Infekt. *Schweiz. med. Wsch.* 88, 865 (1958).
- 290 KEITH, E., and F. HEILMAN: Subacute bacterial endocarditis due to the hemolytic streptococcus Lancefield group G. *Amer. J. Dis. Child.* 65, 77 (1943).
291. KELLER, P.: Endocarditis lenta bei Kriegsteilnehmern und Kriegsgefangenen. Erfahrungen bei der Beurteilung von Versorgungsansprüchen. *Dtsch. med. Wschr.* 78, 294 (1953).
- 292 KELLOW, W. F., and H. F. DOWLING: Current concepts in the management of bacterial endocarditis. *Arch. intern. Med.* 100, 322 (1957).
- 292a KELSON, S. R., and P. D. WHITE: A new method of treatment of subacute bacterial endocarditis using sulfapyridine and heparin in combination. *J. Amer. med. Ass.* 124, 149 (1944).
- 293 KERNOHAN, J. W., H. W. WOLTMAN and A. R. BARNES: Involvement of the nervous system associated with endocarditis, neuropsychiatric and neuropathologic observations in forty-two cases of fatal outcome. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 42, 789 (1939).
294. KERR jr., A.: Subacute bacterial endocarditis. Springfield: Ch. C. Thomas 1955.
- 294a KEYS, A., and M. J. SHAPIRO: Patency of ductus arteriosus in adults. *Amer. Heart J.* 25, 158 (1943).
- 295 KIMMELSTIEL, P.: Über Viridans-Encephalitis. *Beitr. path. Anat.* 79, 431 (1928).
- 296 KINSELLA, R. A.: Bacteriologic studies in subacute streptococcus endocarditis. *Arch. intern. Med.* 19, 367 (1917).
297. —, and R. O. MUETTER: Experimental streptococcal endocarditis. *Arch. intern. Med.* 62, 247 (1938).
- 298 KIRSCHSTEIN, R. L., and H. SIDRANSKY: Mycotic endocarditis of the tricuspid valve due to *aspergillus flavus*. Report of a case. *Arch. Path.* (Chicago) 62, 103 (1950).
299. KLEINFELDER, H.: Zur Klinik und Therapie der Endocarditis lenta unter besonderer Berücksichtigung der Behandlung mit Streptomycin und hohen Penicillindosen. *Z. klin. Med.* 148, 53 (1951).
300. KOHLER, W.: Zum Streptokokkennachweis aus dem Blut. *Z. ges. inn. Med.* 13, 687 (1958).
301. KOLETSKY, S.: Syphilitic cardiovascular disease and bacterial endocarditis. *Amer. Heart J.* 23, 208 (1942).
302. —: Bicuspid aortic valves and bacterial endocarditis. *Amer. Heart J.* 26, 343 (1943).
303. KRÄMER, R.: Offener Ductus Botalli mit Endarteritis lenta. *Munch. med. Wschr.* 92, 197 (1950).

304. KRAUEL, G v. Erfolge und Mißerfolge der antibiotischen Behandlung der Endocarditis lenta. *Medizinische* 19, 703 (1955)
305. KREIDLER, W. A. Bacteriologic studies in endocarditis. *J infect Dis* 29, 186 (1920)
307. KRYLOW, O. Zur Frage der Wechselbeziehungen zwischen Endovaccultiden und Endokarditiden bei chronischer Sepsis. *Z klin Med* 105, 440 (1927)
308. KUNSTADTER, R. H., H. McLEAN and J. GREENGARD. Mycotic endocarditis due to candida albicans. *J Amer med Ass* 149, 829 (1952)
309. LANCEFIELD, R. The immunological relationships of streptococcus viridans and certain of its chemical fractions. *J exp Med* 42, 377, 397 (1925)
310. — The serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J exp Med* 57, 571 (1933)
311. LANDAU, A., et J. HELD. Sur la réaction de Bordet-Wassermann positive au cours de l'endocardite lente. *Bull Soc méd Hôp Paris* 49, 1322 (1925)
312. LANGE, F. Erfolgreiche Behandlung einer Endocarditis lenta bei offenem Ductus arteriosus mit Terramycin und anschließender Operation. *Ther d Gegenwart* 91, 334 (1952)
313. LANGE, J., u. E. MUNKDT. Die Endocarditis des kongenital mißgebildeten Herzens. *Z Kreisf.-Forsch* 44, 441 (1954)
- 313a. — — Die Sepsis lenta des kongenital mißgebildeten Herzens. *Z Kreisf.-Forsch* 44, 448 (1954)
314. LAPLANE, R., et P. TOURNIER. Les endocardites bactériennes expérimentales. In: *Les problèmes actuels posés par les endocardites malignes*. Paris: Masson & Cie 1957
- 314a. LAPORTE, A., C. MACREZ et F. CONTAMIN. Endocardites malignes primitives. In: *Les problèmes actuels posés par les endocardites malignes*. Paris: Masson & Cie 1957.
315. LATSCHA, B., J. LENZBURG et A. MATHIVAT. Un cas d'embolie et un cas d'occlusion ostiale coronariennes au cours de l'endocardite maligne lente. *Arch Mal Coeur* 42, 720 (1949)
316. LAWS, C. L., and S. A. LEVINE. Clinical notes on rheumatic heart disease with special reference to the cause of death. *Amer J med Sci* 186, 833 (1933)
317. LECCE, G. G., and A. TOLA. Subacute bacterial endocarditis treated with chloramphenicol and oxytetracycline. *J Amer med Ass* 152, 913 (1953)
318. LEMANN, I. I. Subacute bacterial endocarditis of mitral valve previously rendered incompetent by infarction of the papillary muscle and shortening of the chordae tendineae. *Ann intern Med* 2, 1587 (1936)
319. LENHART, M. Über die septische Endocarditis. *Munch med Wochr* 23, 1178 (1901)
320. LERCHNE, G., u. H. LANDECKER. Zur Bewertung der Wassermannschen Reaktion. *Z klin Med* 115, 778 (1931)
321. LESSARD, R., G. SAULNIER et J. BEAUZON. Le traitement des endocardites malignes. In: *Les problèmes actuels posés par les endocardites malignes*. Paris: Masson & Cie 1957
322. LEVINE, S. A. Some unproved impressions concerning the subject of heart disease. *New Engl J Med* 199, 845 (1928)
323. LEVINSON, D. C., G. C. GRIFFITH and H. E. PEARSON. Increasing bacterial resistance to the antibiotics. A study of 46 cases of streptococcus endocarditis and 18 cases of staphylococcus endocarditis. *Circulation* 2, 683 (1950)
324. LEVY, D. F., and B. SINGERMAN. Brucella melitensis bacteremia associated with vegetative endocarditis. *Amer. Heart J* 15, 109 (1938)

- 325 LEVY, L., and E HULL: Perforation of the interventricular septum in a case of subacute bacterial endocarditis. *Amer. Heart J.* 33, 856 (1957).
- 326 LEWIS, T., and R GRANT: Observations relating to subacute infective endocarditis. *Heart* 10, III (1923).
- 327 LEWY, H., u F H LEWY: Ein Fall von subakuter disseminierter Mychitis nach rekurrirender Endocarditis. *Dtsch. med. Wechr.* 1911, 634.
- 328 LIBMAN, E: A study of the endocardial lesions of subacute bacterial endocarditis (with particular reference to healing or healed lesions; with clinical notes). *Amer. J. med. Sci.* 144, 313 (1912).
- 329 — The clinical features of cases of subacute bacterial endocarditis, that have spontaneously become bacteria free. *Amer. J. med. Sci.* 146, 625 (1912).
- 330 — The clinical features of subacute streptococcus (and influenzal) endocarditis in the bacterial stage. *Med. Clin. N. Amer.* 2, 117 (1918).
- 331 — A consideration of the prognosis in subacute bacterial endocarditis. *Amer. Heart J.* 1, 25 (1925).
- 332 —, and C K. FRIEDBERG: Subacute bacterial endocarditis, 2. edit. New York Oxford University Press 1948.
- 333 LICHTMANN, S S., and L GROSS: Streptococci in the blood in rheumatic fever, rheumatoid arthritis and other diseases. Based on a study of 5333 consecutive blood cultures. *Arch. intern. Med.* 49, 1078 (1932).
- 334 — Treatment of subacute bacterial endocarditis. Current results. *Ann. intern. Med.* 19, 787 (1943).
- 335 LIEBERMEISTER, K: Bakteriologische Befunde bei Endocarditis lenta. Zur Diagnose und Pathogenese. *Med. Klin.* 41, 135 (1949).
- 336 — Zur Therapie mit Penicillin und Sulfonamiden. *Med. Klin.* 44, 169 (1949).
- 337 — Zur Isolierung banaler Keime als Krankheitserreger. *Med. Klin.* 44, 923 (1949).
- 338 LILLEHEI, C W., J R R BOBB and M B VISSCHER: The occurrence of endocarditis with valvular deformities in dogs with arteriovenous fistulas. *Ann. Surg.* 132, 577 (1950).
- 339 — — J D WARGO, M B VISSCHER, J M SHAFFER and E T BELL: Experimental production of diffuse proliferative glomerulonephritis utilizing arteriovenous fistula stress with bacteremia. *Circulation* 4, 587 (1951).
- 340 — J M SHAFFER, W. W. SPINK, J. R R BOBB, J D WARGO and M. B. VISSCHER: Role of cardiovascular stress in the pathogenesis of endocarditis and glomerulonephritis. Observations including method of experimental production utilizing arteriovenous fistulas. *Arch. Surg. (Chicago)* 63, 421 (1951).
- 341 — R W HAMMERSTROM, J D WARGO and B J CLAWSON: Experimental bacterial endocarditis and glomerulonephritis, rheumatic fever. Symposium, p 170. Minneapolis: University Press 1952.
- 342 — J. D WARGO and R N. HAMMERSTROM: Experimental bacterial endocarditis and proliferative glomerulonephritis. Description of method of production utilizing bilateral lower extremity or single aorta-vena cava arteriovenous fistulas. *Dis. Chest* 24, 421 (1953).
- 343 LILLINGTON, G. A., D C CONNOLLY and G. J KAVANAUGH: Coronary embolism secondary to subacute bacterial endocarditis in a case of calcified aortic stenosis. *Proc. Mayo Clin.* 33, 216 (1958).
- 344 LINGEMAN, C J., E. E SMITH, J E BATTERSBY and R. H. BEINKE: Subacute bacterial endocarditis. Splenectomy in cases refractory to antibiotic therapy. *Arch. intern. Med.* 97, 309 (1956).

345. LINKE, A. Bluterweißkörper und Plasmazellen bei Endocarditis lenta. Dtsch Arch klin Med 198, 351 (1951)
346. LIPTON, S., and H MILLER. Streptococcus viridans septicemia-subacute bacterial endarteritis of arteriovenous aneurysm. J Amer med. Ass 126, 766 (1944)
347. LLOYD-JONES, D M. An experimental study of malignant endocarditis. In C B. PERRY, Bacterial endocarditis. Bristol Wright & Sons 1936
348. LOCKWOOD, J R. Bacterial endocarditis associated with spontaneous rupture of the spleen. N Y St. J Med 51, 1188 (1951).
349. LOEWE, L., P ROSENBLATT, H J GREENE and M RUSSEL. Combined penicillin and heparin therapy of subacute bacterial endocarditis. J Amer med Ass 124, 144 (1944)
350. —, and E ALTUR-WEBER. The clinical manifestation of subacute bacterial endocarditis caused by streptococcus s b e. Amer. J med Sci. 1946, 353
351. — S CANDIL and H B EIBER. Treatment of subacute enterococcus (streptococcus fecalis) endocarditis. Ann intern Med 34, 717 (1951)
352. — C COHEN and H B EIBER. Factors in the proper selection of antibiotic programs for the cure of the refractory case of subacute bacterial endocarditis. Antibiot and Chemother 3, 681 (1953)
353. LÖHLEIN, M. Über hämorrhagische Nierenaaffektionen bei chronisch ulceröser Endocarditis (Embolsche nicht eitrige Herdnephritis). Med Klin 6, 375 (1910)
- 353a. LUSTGARTEN, B P., and A VOOL. Steroid therapy in severe bacterial endocarditis. Report of a case. J Amer med Ass 170, 800 (1959)
354. LUTHEY, F. Über Lebernekrosen bei Endokarditis. Virchows Arch path Anat 254, 849 (1925)
- 354a. LUTENBACHER, R. Enclavement officiel des caillots dans les endocardites malignes. Presse méd 59, 957 (1931)
355. LUTTGENS, W F. Endocarditis in „main line“ opium addicts. Report on eleven cases. Arch intern Med 83, 653 (1949)
356. MACILWAIN, Y. The pathogenesis of subacute bacterial endocarditis. Ulster med J 14, 108 (1945)
357. MACLEAN, N., and M K McDONALD. Aneurysm of the mitral valve in subacute bacterial endocarditis. Brit Heart J 19, 550 (1957)
358. MAINZER, F., u C JOEL. Periarteritis nodosa als Ausdruck einer Sepsis lenta. Dtsch Arch klin Med 198, 357 (1951).
- — — — —. Subacute bacterial endocarditis in pregnancy. Comparative study of blood cultures made from artery, vein and bone marrow in patients with subacute bacterial endocarditis. Amer Heart J 33, 602 (1947)
361. MARTIN, W J., D R NICHOLS, W E. WELLMAN and J. E. GERACI. Changes in sensitivity of micrococcus pyogenes to erythromycin over a period of 3 years. Proc Mayo Clin 29, 379 (1954)
362. — F R HEILMAN, D R NICHOLS, W E. WELLMANN and J E GERACI. Novobiocin for infections due to micrococcus pyogenes. J Amer med Ass. 162, 1150 (1956)
363. MARX, R. Zur Behandlung der Herzthrombosen mit Antikoagulantien. Dtsch med Wschr 80, 443 (1955)
364. MATTHEWS, H. After history of successfully treated cases of subacute bacterial endocarditis. Brit med. J 1950II, 436.

- 365 McCORD, M. C., and J. MORBERLY: Acute hypertrophic osteoarthropathy associated with subacute bacterial endocarditis. *Ann intern Med.* 39, 640 (1953).
- 366 McDERMOTT, W., M. LEASK and M. BENOIT: Streptobacillus moniliformis as a cause of subacute bacterial endocarditis. Report of a case treated with penicillin. *Ann. intern Med.* 23, 414 (1945).
- 367 McDONALD, R. K.: The coincidence of auricular fibrillation and bacterial endocarditis. *Amer Heart J.* 31, 308 (1946).
- 368 McENTEGART, M. G., and J. S. PORTERFIELD: Bacteremia following dental extractions. *Lancet* 1949II, 596.
- 369 MCGREGOR, G. A.: Murmurless bacterial endocarditis. *Brit. med J* 1956II, No 4974, 1011.
- 369a McKAY, J. W., A. H. BIGGENSTOSS and E. E. WOLLAEGER: Infarcts of the pancreas. *Gastroenterology* 33, 256 (1958).
- 370 McNEAL, W. J., M. J. SPENCE and M. WASSEEN: Experimental production of endocarditis lenta. *Amer J. Path* 15, 695 (1939).
- 371 — A. BLEVINS, M. R. PACIS and A. E. SKAVIN: Arrest and repair in experimental endocarditis lenta. *Amer. J Path* 21, 235 (1945).
- 372 McNEELY, J. K.: Bacterial endocarditis following urethral manipulation. *New Engl J Med* 239, 708 (1948).
- 373 MEADS, M., W. HARRIS and M. FINLAND: The treatment of subacute bacterial endocarditis with penicillin. Experiences at Boston City Hospital during 1944. *New Engl J Med* 232, 463 (1945).
- 374 MEERSSEMAN, F., J. TYBERGHEIN et F. LAVENNE: Communication inter-auriculaire avec endocardite mitrale et embolie coronarienne. *Acta cardiol (Bruxelles)* 2, 514 (1954).
- 375 MELCHER, A.: Über Encephalitis bei Endocarditis lenta. *Diss. Zürich* 1934.
- 376 MELTON, J. T., and B. LOOZE: Treatment of staphylococcic endocarditis. Report of seven cases. *Arch intern. Med* 93, 581 (1957).
- 377 MENDELSON, C. L.: Pregnancy and subacute bacterial endocarditis. *Amer. J Obstet Gynec* 56, 643 (1948).
- 378 MENDELSON, C. E., A. CANTE, L. N. KATZ and W. A. BRAMS: Long term outlook for healed subacute bacterial endocarditis. *J Amer. med. Ass* 160, 437 (1956).
- 379 MERCHANT, R. K., D. B. LOUBIA, P. H. GEISLER, J. H. EDOCOVS and J. P. UTZ: Fungal endocarditis. Review of the literature and report of three cases. *Ann. intern Med* 48, 242 (1958).
- 380 MERKLEN, P., et M. WOLF: Participation des endothélites artério-capillaires au syndrome de l'endocardite maligne lente. *Presse méd.* 36, 97 (1928).
- 381 MERRITT, W. A.: Bacterial endocarditis — a complication of transurethral prostatic resection. *J Urol. (Baltimore)* 65, 100 (1951).
- 382 MERZWEILER, A., A. M. WALTER u. L. HEILMEYER: Bericht zur Endocarditis lenta nach 1945 in Deutschland. Eine kritische Übersicht über ein größeres Patientengut unter Verwendung mathematisch-statistischer Methoden. *Dtsch. med. Wechr.* 78, 560, 639, 665 (1953).
- 383 METZGER, H., et A. BLUM: Endocardite infectieuse évolutive avec poussées dictère hémolytique, guérie par l'auréomycine. *Presse méd.* 59, 1169 (1951).
- 384 MIDDLETON, W. S.: Streptomycin therapy of hemophilus influenzae endocarditis lenta. *Ann intern Med.* 31, 511 (1949).
- 385 MILLER, R. D., and J. E. EDWARDS: Abscess formation in an acute myocardial infarct. Report of a case. *Proc. Mayo Clin.* 26, 178 (1951).
- 386 MOESCHLIN, S.: Die Milzpunktion. Basel, Benno Schwabe & Co 1947.

387. MONCKE, C. Über eine besondere Verlaufsform der Endocarditis lenta. *Dtsch med Wochr* 74, 1425 (1949)
388. MOORE, R. A. The cellular mechanism of recovery after treatment with penicillin. Subacute bacterial endocarditis. *J Lab clin Med* 31, 1279 (1948)
389. MORAGUES, V., M. B. BAWELL and E. L. SHRADER. Coronary embolism. Review of literature and report of a unique case. *Circulation* 2, 434 (1950)
390. MORAWITZ, P. Klinische Beobachtungen bei Endokarditis lenta. *Munch med Wochr* 1921II, 1421
391. MORGAN, W. L., and E. F. BLAND. Bacterial endocarditis in the antibiotic era. *Circulation* 19, 753 (1959)
392. MORRISON, H. Subacute streptococcus endocarditis. *New Engl J Med* 207, 770 (1932)
393. MOSE, J. Untersuchungen über die Bakteriologie der Zahnwurzelgranulome mit besonderer Berücksichtigung der Herdinfektionslehre. *Wien klin Wochr* 59, 713 (1947)
394. MOUTQUIN, M., P. V. HATT et LÉCONTE DES FLORIS SAUVAN. Problèmes actuels posés par les endocardites subaiguës. In: *Les problèmes actuels posés par les endocardites malignes*. Paris: Masson & Cie 1957
395. MURRAY, M., and F. MOONSHICK. Simultaneous arterial and venous blood cultures. *J Lab clin Med* 26, 382 (1940)
396. NATHAN, H. Über Viridans-Encephalitis. *Z ges Neurol Psychiat* 126, 536 (1930)
397. NEDZEL, A. J. The histopathology of experimentally produced endocarditis. *Amer J Path* 13, 627 (1937)
398. —. Experimental endocarditis. *Arch Path (Chicago)* 21, 143 (1937)
399. NEWMAN, W., J. M. TORRES and J. K. GUCK. Bacterial endocarditis. An analysis of fifty-two cases. *Amer J Med* 16, 535 (1954)
400. NICHOLS, R. L., W. A. RICHARDS and M. FINKLAND. Penicillin and probenecid. Controlled study of penicillin levels in plasma of patients with bacterial endocarditis. *Amer J med Sci* 233, 245 (1957)
401. NIVEN, JR., C. F., and C. J. WHITE. A study of streptococci associated with subacute bacterial endocarditis. *J Bact* 31, 790 (1946)
- 401a. —. —. Streptococcus s. b. c. A streptococcus associated with subacute bacterial endocarditis. *J Bact* 31, 717 (1946)
402. NOGUEIRA, R. F., et N. M. SILVA. Bactériémie expérimentale par le streptococcus viridans. II. Fixation des bactéries par les tissus. *Arch Inst Bact Cam Pest* 2, 43 (1943). Zit. nach BOHRUM u. KLEIN 1957
403. NUSBAUMVILLE, L. J., and C. J. SCARFF-LINKO. Coexistent rheumatic fever and subacute bacterial endocarditis treated with ACTH and antibiotics. *Amer Heart J* 43, 463 (1952)
404. OGLESBY, P., E. F. BLAND and P. D. WHITE. Bacterial endocarditis, experience with penicillin therapy at the Massachusetts General Hospital 1944 to 1946. *New Engl J Med* 237, 349 (1947)
405. OKELL, C. C., and S. D. ELLIOTT. Bacteremia and oral sepsis with special reference to the etiology of subacute bacterial endocarditis. *Lancet* 1935II, 869
406. ORGAIN, E. S., and M. A. POSTON. Bacterial endocarditis due to streptococcus viridans, recovery following sodium sulfapyridine therapy. *N Carolina Med J* 2, 24 (1941)
407. —, and C. K. DONOHUE. The treatment of bacterial endocarditis. *Ann intern Med* 32, 1009 (1950)

- 429 POLLACE, A A, B E TAYLOR, H M ODEL and H B BURCHELL. Pulmonary stenosis without septal defect. *Proc Mayo Clin* 23, 516 (1948)
- 430 POLOWE, D. Splenectomy in treatment of proved subacute bacterial endocarditis. Report of a case and review of the literature. *Arch Surg (Chicago)* 38, 139 (1939)
- 431 PORTER, W B, and G E WILLIAMS. Subacute streptococcus viridans infection of arteriovenous aneurysm and aortic valves. Case report. *Trans Ass Amer Physicians* 51, 359 (1939). Zit. nach HOOK et al. 1957
- 432 PORTERFIELD, I. E. Classification of the streptococci of acute bacterial endocarditis. *J gen Microbiol* 4, 92 (1950)
- 433 POSTON, M A, and E ORGAIN. Immunologic studies on patients suffering from bacterial endocarditis. *Proc Soc exp Biol (N Y)* 40, 284 (1939)
- 434 PRESSMAN, R S. The relative inefficacy of penicillin alone in protecting against subacute bacterial endocarditis. *Clin. Res. Proc* 1, 105 (1953)
- 435 —, and I B BENDER. Effect of sulfonamide compounds on transient bacteremia following extraction of the teeth. *Arch intern Med* 74, 346 (1944)
- 436 — — Prevention of subacute bacterial endocarditis: the concept of systemic and local antibiotic therapy in the prevention of bacteremia following extraction of teeth. Extracts of the 23th Scientific Sessions of the Amer Heart Ass 12, 761 (1955)
- 436a PRIEST, W S, J M SMITH and C J MCGEE. The effect of anticoagulants on the penicillin therapy and the pathologic lesion of subacute bacterial endocarditis. *New Engl J Med* 235, 699 (1946)
- 437 — — The effect of healed subacute bacterial endocarditis on cardiac dynamics. *Arch intern Med* 95, 646 (1955)
- 438 QUINN, R W, and J W BROWN. Bacterial endocarditis. Unusual case with blood cultures positive for brucella abortus and viridans streptococcus. *Arch intern Med* 94, 679 (1954)
- 439, QUINN, E L, J M COLVILLE, F COX jr and J TRUANT. Phenoxymethyl Penicillin (Penicillin V) therapy of subacute bacterial endocarditis. *J Amer med Ass* 160, 931 (1956)
- 440 RABENS, R A, A G KARLSON, J E GEFACK and J E EDWARDS. Experimental bacterial endocarditis due to streptococcus mitis. II Pathology of valvular and secondary lesions. *Circulation* 11, 206 (1955)
- 441 RABL, R, u M SEELEMAN. Über das Vorkommen bestimmter „unvollständig hämolytischer“ Streptokokken- und Diplokokkenarten bei Mensch und Tier, sowie über ihre Bedeutung als Infektionserreger. *Zbl Bakt (Jena)* 154, 186 (1949)
- 442 — — Über typische und atypische Streptokokken bei der Endocarditis des Menschen. *Klin Wochr* 29, 365 (1951)
- 443 — — Die Biologie und pathogene Bedeutung der Streptokokken bei Erkrankungen an den Zähnen. *Z Hyg Infekt.-Kr* 162, 394 (1951)
- 444 RANTZ, L A, and W M KIRBY. Enterococcic infections. *Arch intern Med* 71, 516 (1943)
- 445 RAPAPORT, B, and L B ELLIS. The effect of subacute bacterial endocarditis on the course of underlying heart disease. *New Engl J Med* 239, 951 (1948).
- 446 RAPAPORT, F, and T GILKIN. Microtechnique for blood cultures. *J clin Path* 3, 74 (1950)
- 447 RAUTMANN, H. Zur Chemotherapie der Endocarditis. *Verh. dtsh Ges inn Med* 55, 443 (1949)
- 448 RAYNAUD, R, J R. d'ESCHOUVES et P. BERNASCONI. L'électrophorèse dans les endocardites bactériennes subaiguës. *Sem Hôp. Paris* 28, 2722 (1952)

- 449 REIMERS, H. Enterokokken-Endokarditis. *Klin Wschr.* 1936, 1067.
- 450 RENNIE, J. K., and C. J. YOUNG. Malignant endocarditis due to brucella abortus. *Brit. med J.* 1936I, 412.
- 450a. REED, C. E., and E. A. WELLMAN. Staphylococcic endocarditis treated with neomycin. Report of a case. *J. Amer. med. Ass.* 152, 702 (1953).
- 451 RHODES, P. S. Subacute bacterial endocarditis. Etiological considerations and prophylaxis. *Med. Clin. N. Amer.* 32, 176 (1948).
- 451a — J. R. SIBLEY and C. A. BILLINGS. Bacteremia following tonsillectomy. Effect of preoperative treatment with antibiotics in postoperative bacteremia and in bacterial content of tonsils. *J. Amer. med. Ass.* 157, 877 (1955).
452. RIBBERT, H. Die Erkrankungen des Endokards. In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. II. 1924.
- 453 RICH, A. H., J. H. BUMSTEAD and M. FROBISHER jr. Hemorrhagic glomerular lesions produced by filtrates of streptococcus viridans cultures. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 26, 397 (1928/29).
- 454 RINEHART, J. F., and S. H. METTIER. The heart valves in experimental scurvy and in scurvy with superimposed infection. *Amer. J. Path.* 9, 932 (1933).
- 455 — — The heart valves and muscle in experimental scurvy with superimposed infection with notes on the similarity of the lesions to those of rheumatic fever. *Amer. J. Path.* 10, 61 (1934).
- 456 ROANTREE, R. J., and L. A. RANTZ. Fatal staphylococcal endocarditis treated with erythromycin. Rapid development of resistance in vivo and in vitro. *Arch. intern. Med.* 95, 320 (1955).
- 457 ROBBINS, W. C., and R. TOMPSETT. Treatment of enterococcal endocarditis and bacteremia. Results of combined therapy with penicillin and streptomycin. *Amer. J. Med.* 10, 278 (1951).
- 458 ROEMER, G. H. Die Lancefeldschen Gruppen in ihrer Bedeutung für die Ätiologie und Pathogenese der Streptokokkeninfektionen des Menschen. *Klin. Wschr.* 26, 453 (1948).
- 459 ROSALE, R. Über die serösen Entzündungen der Organe. *Virchows Arch. path. Anat.* 311, 252 (1943).
- 460 — Seröse Entzündung. *Verh. dtsch. path. Ges.* 39, 1 (1944).
- 461 ROMANSEY, M. J., and J. R. HOLMES. Successful short term therapy of enterococcal and staphylococcal endocarditis with ristocetin. *Clin. Res. Proc.* 5, 200 (1957).
- 462 ROSENBERG, D. H. Bacterial endocarditis and syphilis of the aortic valve. *Arch. intern. Med.* 66, 441 (1940).
- 463 ROSENBLATT, P., and L. LOEWY. Healed subacute bacterial endocarditis. *Arch. intern. Med.* 76, 1 (1945).
- 464 ROSHE, J., B. HIGHMAN and P. D. ALTLAND. Effect of Hufnagel-valve on susceptibility of dogs to endocarditis. *Arch. Surg. (Chicago)* 75, 680 (1957).
- 467 ROTHMANN, A. Bangsche Erkrankung mit ulceröser Endokarditis. *Verh. dtsch. path. Ges.* 28, 194 (1933).
- 468 ROTHSCHILD, M. A., B. SACKS and E. LIBMAN. Disturbances of cardiac mechanism in subacute bacterial endocarditis and rheumatic fever. *Amer. Heart J.* 2, 356 (1927).
- 469 ROUND, H., J. J. R. KIRKPATRICK and C. G. HAILS. Further investigations on bacterial infections of the mouth. *Proc. roy. Soc. Med.* 29, 1552 (1936).
- 470 RUEGSELGER, J. M. Pneumococcal endocarditis. *Amer. Heart J.* 56, 867 (1958).

472. SANDLER, G., and P. A. PARISH Treatment of subacute bacterial endocarditis with oral phenoxymethyl penicillin Brit med J 1958I, 377
473. SANTOS BUCH, C. A., M. G. KOENIG and M. A. ROOKAS Oral treatment of subacute bacterial endocarditis with phenoxymethyl penicillin (penicillin V) New Engl J Med 257, 249 (1957)
474. SAPHIR, O. Myocardial lesions in subacute bacterial endocarditis Amer J Path 11, 143 (1933)
475. — Nonrheumatic inflammatory diseases of the heart In S. E. GOLDB, Pathology of the heart Springfield CH C Thomas 1953
476. —, and H. P. LEROY True aneurysms of the mitral valve in subacute bacterial endocarditis Amer J Path 24, 83 (1948)
- 476a. — L. N. KATZ and I. GORE The myocardium in subacute bacterial endocarditis Circulation 1, 1155 (1950)
477. SCHAUB, F. Die antibiotische Therapie der Endocarditis lenta Schweiz med Wschr 89, 53 (1959)
478. — Die therapierefraktäre Herzinsuffizienz Schweiz med Wschr 89 93 (1959)
479. — Eigene unveröffentlichte Beobachtungen und Untersuchungen
480. SCHILLING, V. Über hochgradige Monocytozen mit Makrophagen bei Endocarditis ulcerosa und über Herkunft der Mononukleären Z klin. Med 88, 377 (1919)
481. — Klinik der Retikulo-Endothelosen und Monocytozen Z ges inn Med 5, 506 (1950)
482. SCHMENGLE, F. E., u. F. LOOGEN Über die Endocarditis lenta als „reaktive Reticulose“ mit besonderem Hinweis auf Veränderungen der Leber Dtsch med Wschr 77, 259 (1952)
483. SCHNEIDERSON, S. S. Serological and biological characteristics and penicillin resistance of nonhemolytic streptococci isolated from subacute bacterial endocarditis J Bact 53, 393 (1945)
484. SCHNITZER, R., u. F. MÜNSTER Über Zustandsänderungen der Streptokokken im Tierkörper I Mitt Z Hyg Infekt.-Kr 93, 96 (1921) Zit nach BOHRIG u. KLEIN 1953
485. SCHOEN, R., u. E. FRITZ Erfahrungen über die Endocarditis lenta und ihre Behandlung mit Penicillin Dtsch med Wschr 74, 1060 (1949)
- 485a. — — Erfahrungen über die Penicillinbehandlung der Endocarditis lenta Verh dtsch. Ges inn Med 55, 419 (1949)
- 485b. SCHOEN, R. Die Beziehungen zwischen Endocarditis rheumatica und lenta Z Rheumaforsch 10, 1 (1951)
486. SCHOTTMÜLLER, H. Endocarditis lenta. Zugleich ein Beitrag zur Artunterscheidung der pathogenen Streptokokken Munch med Wschr 1910, 617, 697
487. — Die Artunterscheidung der für den Menschen pathogenen Streptokokken auf Blutagar Wien med Wschr 1903, 849, 909
- 487a. — Zit nach BRINGOLD 1937
488. SCHULTEN, H. Was kann man bei der Endocarditis lenta therapeutisch tun? Med Klin 1935, 937
489. SCHULZ, R. Seltenerer Erkrankungen des Zirkulationsapparates I Wand endocarditis mit typhusähnlichem Verlaufe Dtsch Arch klin Med 35, 459 (1884)

- 512 SKINNER, D., and J E EDWARDS. Enterococcal endocarditis. *New Engl J Med.* 226, 8 (1942)
- 513 SMITH, K M., and A C CURTIS. Brucellosis with endocarditis. *Amer J med Sci* 198, 342 (1939)
- 514 SOLOWAY, M. A serological classification of viridans streptococci with special reference to those isolated from subacute bacterial endocarditis. *J exp Med* 76, 109 (1942)
- 514a SOMMER, F. Über Encephalitis bei Endocarditis lenta. *Wien klin Wochr* 61, 292 (1949)
- 515 SPASO, K., u A GARELY. Die Nachkriegsendocarditis und ihre Begutachtung. *Dtsch med Wochr* 74, 1453 (1949)
- 516 — — Über die Nachkriegsendocarditis eine Sonderform der Endocarditis lenta. *Arch Kreisf-Forsch* 16, 52 (1949)
- 517 SPICER, S. Bacteriologic studies of the newer antibiotics. Effect of combined drugs on microorganisms. *J Lab clin Med* 36, 183 (1950)
- 518 SPINK, W W. Clinical and biological significance of penicillin-resistant staphylococci, including observations with streptomycin, aureomycin, chloramphenicol and terramycin. *J Lab clin med* 37, 278 (1951)
- 519 — Staphylococcal infections and the problem of antibiotic-resistant staphylococci. *Arch intern Med* 94, 167 (1954)
- 520 — The clinical problem of antimicrobial resistant staphylococci. *Ann NY Acad Sci* 65, 175 (1956)
- 521 —, and A A NELSON. Brucella endocarditis. *Ann intern Med* 13, 721 (1939)
- 522 — L A TRITTE and P KASLER. A case of brucella endocarditis with clinical, bacteriologic and pathologic findings. *Amer J med Sci* 203, 797 (1942)
- 523 SPRAGUE, H B. Subacute bacterial endocarditis, a correlation of the clinical evidence of valvular deformity with the condition of the valves as found at autopsy. *J Amer med Ass* 94, 1037 (1930)
- 524 STAEHELIN, A. Zur Therapie und Prognose der Endocarditis lenta. *Schweiz med Wochr* 81, 397 (1951)
- 524a STAEHELIN, M. In E KATZMANN, *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, Bd 1, 1. Hälfte. Berlin W de Gruyter & Co 1953
- 525 STAHL, P. Erfahrungen mit der Penicillinbehandlung der Endocarditis lenta. *Cardiologia (Basel)* 12, 104 (1947)
- 526 STAHL, R. Über die schleichende Herzentzündung (Endokarditis lenta). *Ergebn inn Med* 21, 414 (1924)
- 527 — Zur Diagnose und Therapie der schleichenden Herzentzündung (Endocarditis lenta). *Ther d Gegenw* 1925, 118
- 528 STAHL, W M., and W M BYARLJR. Calcified cysts of spleen. Report of 2 cases. *Conn med J* 15, 599 (1951)
- 529 STAPLETON, J., W P HARVEY and C HUFFAGE. Probable acute bacterial endocarditis following valve surgery. *Bull Georgetown Univ med Cent* 6, 5 (1952)
- 530 STATLAND, M., and T G ORR. Streptococcus viridans endarteritis of arterio-venous aneurysm cured by penicillin and surgical excision. *J Lab clin Med* 31, 221 (1949)
- 531 STEIN, L., u E WERTHEIMER. Protein susceptible to cold in pathological sera. *Nature (Lond)* 149, 528 (1942)
- 532 STENGEL, A., and C C WOLFERT. Mycotic (bacterial) aneurysms of intra-vascular origin. *Arch intern Med.* 31, 527 (1923)

- 533 STUCKLE, H · Vergleichende Untersuchungen an chemotherapeutisch behandelten und unbehandelten Fällen von Endocarditis ulcerosa lenta Z Kreisf. Forsch 38, 214 (1949)
- 534 SUAREZ-LOPEZ, F. Über die histologischen Veränderungen des Klappenendokardes bei der Endocarditis. Ein Beitrag zur Kenntnis der Histologie der Endokarditiden Virchows Arch path Anat. 365, 315 (1940)
- 535 TAUSSIG, H B On the selection of patients for surgical repair in congenital defects. (Editorial) Circulation 18, 321 (1958)
- 536 TEDESCHI, C G, T D STEVENSON and H M LEVENSON · Abscess formation in myocardial infarction. New Engl J Med 243, 1024 (1950)
- 537 TEICHMANN, W Über Veränderungen der Serumweißzusammensetzung bei einigen Kreislauferkrankungen. Z Kreisf. Forsch. 46, 546 (1957)
- 538 TFRASSE, J, C FOUCAUX et J LÈRE · Sur onze cas d'endocardite maligne lente traités par la pénicilline Presse m(d 53, 600 (1947)
- 539 THAYER, W ■ · Studies in bacterial (infective) endocarditis Johns Hopk. Hosp Rep 22, 1 (1926).
- 540 THIEMANN, W · Enterokokken als Krankheitserreger Munch. med. Wschr. 87, 123 (1940)
- 541 THOMPSON, L, and F A. WILLIAMS Actinobacillus bacteremia J Amer med. Ass 99, 298 (1932)
- 542 TOMPSETT, R, W. C ROBBINS and C. BERNTSEN jr. Short-term penicillin and dihydrostreptomycin therapy of streptococcal endocarditis Results of treatment of thirty-five patients Amer J Med 24, 57 (1958)
- 543 TOUROFF, A S W, H LANDE and I KROOP · Subacute streptococcus viridans septicemia cured by excision of infected traumatic arteriovenous aneurysm. Surg Gynec. Obstet 74, 974 (1942).
- 544 TOUROFF, A S W, and H. VESSILL · Subacute streptococcus viridans endarteritis complicating patent ductus arteriosus. Recovery following surgical treatment J Amer med Ass 115, 1270 (1940)
- 545 TRAUT, E F, J B CARTER, S H GUMBINER and R N HENCH Bacterial endocarditis in the elderly. Geriatrics 4, 205 (1949)
- 546 TRIAS DE BES, L A propos des endocardites lentes bactériémiques et abactériémiques. Praxis 37, 62 (1948)
- 547 — Le pronostic lointain de l'endocardite subaigue. In Les problèmes actuels poses par les endocardites malignes Paris Masson & Cie 1957.
- 547a. VICIO, E, et M ILIESCO · La fonction defense du système réticuloendothélial dans l'endocardite lente Cardologia (Basel) 16, 179 (1950)
- 548 VOLINI, J F, and E. R. KADISON: Simultaneous bacitracin and penicillin therapy in subacute bacterial endocarditis Amer. Practit 2, 13 (1951)
- 549 WADSWORTH, A B A study of the endocardial lesions developing during pneumococcus infection in horses J. med. Res 33, 279 (1919). Zit nach BOHNIG u KLEIN 1933
- 550 WAISBREN, B. A. Antibiotic treatment of bacterial endocarditis due to enterococcus Arch intern Med. 94, 846 (1954).
- 550a — Neomycin Practitioner 176, 39 (1956)
- 550b WALKER W. F., and M. HAMBURGER. Penicillin sensitive streptococcal endocarditis Report of four cases treated for two weeks with oral phenoxymethylpenicillin and intramuscular streptomycin Arch intern Med 100, 339 (1957)
551. WALLACH, R, and N POKERANTZ Streptomycin in the treatment of subacute bacterial endocarditis New Engl. J. Med 241, 690 (1949).

552. WALLACE, R. and N. POMERANTZ Combined antibiotic therapy Report of a case of subacute bacterial endocarditis reinfected with a diphtheroid and successfully treated with penicillin and bacitracin Arch intern Med 88, 840 (1951)
553. — M. GLASS, L. LYKASH and A. A. ASGAROV Auricular fibrillation and mitral stenosis in bacterial endocarditis Circulation 9, 908 (1954).
554. — — — Bacterial endocarditis in the aged Ann intern Med 42, 1208 (1953)
555. WALTER, A., G. REINOLD u. L. REISMEYER Das Endocarditis lenta-Problem (klinische, pathologische, bakteriologische und therapeutische Beiträge). Dtsch med Wchr 73, 467, 518, 665 (1949)
556. WEBER, R. W. Staphylococcal endocarditis treated with ristocetin J Amer Ass. 168, 1346 (1958).
557. WECHSLER, H. F., and E. G. GUSTAFSON Brucella endocarditis of congenital bicuspid aortic valve Ann intern Med 16, 1233 (1942)
558. WEDGWOOD, J. Early diagnosis of subacute bacterial endocarditis Lancet 1935II, 1038.
559. — Prognosis in subacute bacterial endocarditis Lancet 1937II, 922
560. WEDDING, E. S. Actinomycotic endocarditis Report of two cases with a review of the literature Arch intern Med 79, 203 (1947)
561. WEED, M. R., M. CLAPPER and G. MYERS Endocarditis caused by the micrococcus pharyngis necus Recovery after treatment with heparin and sulapyrine Amer Heart J. 25, 547 (1943).
562. WELSH, R. A., and J. M. BOCHNESS Aspergillus endocarditis, myocarditis and lung abscess Report of case Amer J clin Path 25, 782 (1955)
563. WENGER, N. K., and S. BAUER Coronary embolism Review of the literature and presentation of fifteen cases Amer J Med 25, 549 (1938)
564. WERTHEIMANN, A. Todesfall bei Morbus Bang nach Unfall Schweiz med Wchr 66, 333 (1936)
565. WINCHELL, F. Infectious endocarditis as a result of contamination during cardiac catheterization New Engl J Med 249, 245 (1953)
566. WHITE, P. D., M. W. MATTHEWS and E. EVANS Notes on the treatment of subacute bacterial endocarditis encountered in 88 cases at the Massachusetts General Hospital during the six year period 1939—1944 (inclusive) Ann intern Med 22, 61 (1945)
567. — Changes in relative prevalence of various types of heart disease in New England J Amer med. Ass 152, 303 (1951)
568. WHITE, B. D., D. G. McNAMARA, S. R. BACHERSFFELD and H. B. TAYLOR. Five-year postoperative results of first 500 patients with Blalock Taussig anastomosis for pulmonary stenosis or atresia Circulation 14, 512 (1956)
569. WIRLER, A., E. G. WILLIAMS, E. D. DOUGLAS, C. W. ENMONS and R. C. DUNN Mycotic endocarditis Report of a case J Amer med Ass. 110, 373 (1942)
570. WILLIAMS, M. H. Traumatic arteriovenous aneurysm associated with streptococcal septicemia Report of case with cure following penicillin therapy and operation J Amer med Ass 145, 726 (1952)
571. WILSON, C. P. Mycotic aneurysm involving the interventricular septum Amer Heart J 1, 703 (1926)
572. WITZGALL, H. 10 Jahre Penicillinbehandlung der Endocarditis lenta (Allgemeine Prognostik und Behandlung) Ärztl Wchr 12, 593 (1937).
573. WOHLWILL, F. Zur pathologischen Anatomie der Mangerkrankung des Menschen Virchows Arch path Anat 286, 141 (1932)

- 574 WOLFE, E I., and F. W. HENDERSON: Mycotic endocarditis. Report of a case. *J. Amer. med Ass* 147, 1344 (1951).
- 575 WOLLHEIM, E., u H KLEINFELDER: Zur Streptomycinbehandlung der Endocarditis lenta *Dtsch med. Wschr* 75, 1121 (1950)
- 576 WOOD, P.: Diseases of the heart and circulation, 2. edit Philadelphia: J B Lippincott Company 1957.
- 577 — The Eisenmenger-syndrome of pulmonary hypertension with reversed central shunt *Brit med J.* 1958II, 701.
- 578 WOOD, W. S., and B. HALL: Rupture of spleen in subacute bacterial endocarditis. Mycotic aneurysm of splenic artery and spontaneous rupture of spleen in subacute bacterial endocarditis. *Arch intern. Med* 93, 633 (1954)
- 579 WRIGHT, H. D.: The bacteriology of subacute infective endocarditis. *J. Path. Bact* 28, 541 (1923)
- 580 — The production of experimental endocarditis with pneumococci and streptococci in immunized animals *J Path* 29, 231 (1931).
- 581 WUHRMANN, F: Herzkrankheiten und Bluterweißbild. *Dtsch med Wschr* 77, 749 (1952)
- 582 WYSSOKOWITSCH, W.: Beiträge zur Lehre von der Endocarditis. *Virchows Arch path Anat* 103, 301 (1886)
- 583 ZIMMERMANN, L. E.: Candida and aspergillus endocarditis, with comments on the role of antibiotics in dissemination of fungus disease. *Arch Path. (Chicago)* 50, 591 (1950)
- 584 — Fatal fungus infections complicating other diseases. *Amer. J clin Path* 25, 46 (1955)
- 585 ZOLOTOWA, N. A.: Gehirnveränderungen bei Endocarditis. *Virchows Arch path Anat* 277, 420 (1930)
- 586 ZUIDEMA, P. J.: WOLFF-Parkinson-White Syndrom und Endocarditis lenta. *Ned T Geneesk* 1951, 10, 768. Ref *Schweiz med. Wschr* 82, 958 (1952)

Namenverzeichnis

Die kursiven Seitenzahlen beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, die gewöhnlich gesetzten Ziffern auf die entsprechenden Stellen im Text. Da im Text die Eigennamen selbst nicht immer angegeben sind, sondern nur die Nummern des Zitates aus dem Literaturverzeichnis sind diese Literaturnummern in Klammern hinter den Namen gesetzt.

- Abbot, G s Huguenin, R 164
 Abbott, M. E. 8, 38, 152
 Abignoli, E s. Chouan, J (52), 42, 156
 Aceves, S, R A Elizalde u M G Luna 40, 152
 Ahern, J J, u W M M Kirby (5), 112, 152
 Alajouanine, Th, P Castagne, F Lhermitte u J Cambier (5a), 62, 63, 64, 65, 84, 142, 152
 Albertini, A v (2, 7, 8), 3, 28, 46, 47, 51, 57, 62, 152, 153
 — s A Grumbach (9, 10), 45, 46, 47, 51, 153
 — u A Staehelin (11), 57, 60, 100, 105, 153
 Aldehoff, P, G Kruchen u H Wendenbach (12), 120, 153
 Allen, A C 49, 57, 65, 153
 Alslev, J. (14), 7, 23, 41, 153
 Altland, P D s Highman, B (239, 240), 44, 163
 — s Rashe, J (162), 44, 174
 Altur-Weber, E s Loewe, L. (110), 10, 28, 124, 169
 Anderson, D G, u C S Keefer (15a), 104, 131, 134, 153
 — H J, u J S Staffurth (15), 86, 98, 97, 153
 Andreassen, R, u N K Jensen (16), 40, 153
 Angrist, A A s Wallach, R (513, 514), 8, 37, 74, 97, 179
 Antel, J J, R P Rome, J E Geraci u G F Sarre (17), 70, 153
 Arjona, E s Jimenez Diaz, C (270), 24, 25, 165
 Asemann, H, s H Moormann (15), 7, 153
 Atkins, L s Dalton, J C (108), 40, 94, 157
 Avery, N C s Field, H (153), 164, 169
 Bader, M E s Friedberg, C K (173), 120, 125, 160
 Baehr, G (19, 19a), 2, 65, 153
 Baggenstosa, A H s Call, J D (75), 13, 95, 155
 — s McKay, J W. (369a), 64, 170
 Bailey, C P, H E Bolton u R P Redondo-Ramirez (20), 40, 153
 Bain, M C, J ■ Edwards, C H. Scheffley u J E Geraci (21), 49, 55, 93, 153
 Baker, G P, u T Pilkington (22), 118, 153
 Baldermann, M (23), 66, 153
 Barandun, S, R Kipfer, G Riva u A Nicolet (24), 130, 153
 Barbagallo, O (25), 17, 153
 Barker, P S (26), 49, 71, 95, 153
 Barnes, A R s Kernohan, J W (293), 13, 166
 Barnfield, W F 31, 154
 Bartelheimer, H, u W Engert (28), 104, 112, 131, 154
 Battersby, J S s Langeman, C J (344), 67, 128, 168
 Bauer, S s Wenger, N K (563), 61, 179
 Bauersfeld, S R s White, H D (561), 8, 40, 179
 Baum, N (29), 94, 154
 Bawell, M B s Moragues, V (159), 61, 171
 — s Shrader, E L (506), 61, 178
 Bayles, T B, u W H Lewis (30), 96, 154

- Bridgen, W., u A Lentham (66), 7, 155
 Broadbent, J G. u Segal, E L (494), 56, 145, 176
 Brodhage, H (67), 22, 94, 155
 Broustet, P. (68), 131, 155
 Brown, J W, D Heath u W Whitaker (69), 40, 127, 155
 — u Quinn, R W. (438), 93, 173
 Brum, C G u Burket, L W (73), 29, 30, 155
 Brundson, D F V, J B Entucknap u B B Milstein (70), 40, 155
 Brunton, J O (71), 61, 155
 Bryner, E u Clark, W H (86), 124, 156
 Buchness, J M u Welsh, R A (562), 13, 179
 Bulitta, A u Berg, G (37), 7, 154
 Burnstead, J H u Rich, A R (453), 65, 173
 Bunn, P A, u E T. Cook (72), 113, 131, 134, 155
 Burchell, H B u Brandenburg, R O (64), 7, 155
 — u Edwards, J E (149), 7, 159
 — u Hepper, N G G (231), 7, 163
 — u Pollack, A A (429), 60, 127, 173
 Burket, L W, u C G Brum (73), 29, 30, 155
 Burnell, J M, u W M Kirby (74), 118, 155
 Burrell, C D u Evans, A D 13, 159
 Cahill, W J u Cheng, J T O (81), 61, 156
 Cahné, A u Mendelson, C E, (378), 131, 134, 140, 145, 170
 Caldwell, E R u Dowling, H F (142), 94, 123, 142, 159
 Call, J D, A H Baggenstow u W A Merrit (75), 13, 95, 155
 Callahan, J. A u Osmundson, P J (410), 7, 172
 Cambier, J u Alajonanne, Th (5a), 62, 63, 64, 65, 84, 142, 152
 Camelot, A, A Guibert, C Nojer u E Tarel (76), 25, 41, 156
 Candel, S u Loewe, L (357), 93, 94, 115, 124, 169
 Caplan, H (77), 13, 156
 Carnes, W H., u C M Tinsley (78), 59, 60, 156
 Carter, J B u Traut, E F (545), 8, 97, 173
 Carter, K L u Shumaker jr, H. B (507), 40, 128, 176
 Castaigne, P. u Alajonanne, Th (5a), 62, 63, 64, 65, 84, 142, 152
 Castel, Y u Donzelot, E (133, 141), 128, 158
 Castle, W B u Daland, G A (107), 90, 93, 157
 Cates, J E, u R V Christie (79), 60, 61, 63, 96, 97, 100, 105, 113, 122, 131, 134, 135, 142, 156
 — u L P Garrod (80), 113, 115, 124, 131, 156
 Casal, P u Giraud, G (195), 63, 128, 167
 Charet, R u Kahn, J W. (280), 40, 128, 165
 Cheng, J T O, W J Cahill u E F. Foley (81), 61, 156
 Choason, J, H Serment u E Abignola (82), 42, 156
 Christian, H A (83), 40, 156
 Christie, R V (84, 85), 10, 23, 23, 100, 113, 156
 — u Cates, J E (79, 80), 60, 61, 63, 96, 97, 100, 105, 113, 115, 122, 124, 131, 134, 135, 142, 156
 Clancy, C F u Duncan, G O (146), 120, 125, 159
 Clapper, M u Weed, M R (561), 19, 23, 104, 179
 Clark, W H, S Bryner u L A Rantz (86), 124, 156
 Clatworthy jr, H W, u V G McDonald (87), 8, 128, 156
 Clawson, B J (88, 89), 45, 46, 47, 58, 60, 156
 — u E T Bell (90, 91), 47, 54, 68, 60, 65, 156
 — u Lalleher, C W (341), 40, 44, 165
 Clement, D H, u W R Montgomery (92), 32, 156
 Coffey, R J u Owens, J C (412), 64, 172
 Cohen, C u Loewe, L (353), 118, 120, 122, 124, 169
 — S M (93, 93a), 94, 125, 159, 156
 Cohn, R B, u L Lipsitch (94), 40, 156
 Coleman, V R u Gunnarson, J B (211), 112, 115, 162
 — u Jawetz, E (266—269), 22, 112, 115, 124, 165
 Colville, J M u Quinn, E L (439), 117, 173

- Conolly, D. C. s. Lillington, G. A (343), 61, 168
 Contamin, F. s. Laporte, A. (314a), 38, 167
 Cook, E. T. s. Bunn, P. A. (72), 113, 131, 134, 155
 Cooper, T. s. Parsons, W. B. (418, 418a), 90, 91, 92, 172
 Cope, J. A., u. R. G. Ellison (95), 128, 156
 Cornell, A., u. H. B. Shookhoff (96), 13, 156
 Cornil, L., M. Mosinger u. A. Jouve (97, 99), 44, 45, 60, 65, 80, 157
 Correll, H. L., J. M. Lubitz u. M. C. F. Lindert (100), 60, 100, 131, 136, 139, 144, 157
 Cosmo, P., u. I. Berconsky (101), 43, 157
 Cotsonas jr., N. J. s. Shneider, B. I. (505), 63, 64, 170
 Cotton, T. F. (102), 74, 86, 157
 Cox jr., F. s. Quinn, E. L. (439), 117, 173
 Cramer, J. s. Di Matteo, J. (126), 128, 158
 Creasy, N. L., W. J. Lahey u. P. Kunkel (103), 115, 157
 Curschmann, H. (104), 41, 157
 Curtin, J. A., R. G. Petersdorf u. I. L. Bennett jr. (105), 40, 157
 Curtis, A. C. s. Smith, K. M. (513), 13, 97, 177
 Cutler, S. S., u. J. Wolf (106), 40, 157
 Daland, G. A., L. Gottlieb, R. C. Wallerstein u. W. B. Castle (107), 90, 92, 157
 Dalton, J. C., B. Williams u. L. Atkins (108), 40, 94, 157
 Dammin, G. J. s. Gill, T. J. (193), 61, 161
 David, S. s. Paunescu, C. (420), 25, 172
 Davila, J. C., R. H. Kyle u. R. P. Glover (109), 7, 157
 Davis, D. S., u. M. J. Romansky (111), 94, 112, 157
 — M. E., u. R. P. Wortmann (110), 41, 157
 — W. M. s. Herring, A. C. (232), 104, 113, 163
 Dawson, M. H., G. L. Hobby u. M. O. Lipman (112), 10, 22, 157
 — u. T. H. Hunter (113), 113, 129, 157
 Debré, R. (113a), 1, 2, 157
 De la Chapelle, C. E. (114), 13, 157
 — u. I. Graef (115), 74, 157
 Dellmann, F. (116), 85, 157
 De Navasquez, M. (117), 61, 158
 Denkner, A. s. Glaser, R. J. (197), 32, 161
 Denning, H., u. F. Böck (118), 41, 42, 158
 D'Eshongues, J. R. s. Raynaud, R. (418), 88, 173
 De Vecchi, B. (119), 44, 158
 Dexter, L. s. Dow, J. W. (140), 127, 159
 Dick, G. F., u. W. H. Schwartz (120, 121), 45, 104, 158
 Dietrich, A. (122, 123, 123a), 44, 45, 47, 57, 58, 158
 — u. K. Schröder (124), 44, 45, 158
 Di Matteo, J., M. Montouchet u. J. Cramer (126), 128, 158
 Djordjevic, B. S. (127), 7, 62, 64, 128, 158
 — M. Mazovec u. V. Josipovic (128), 61, 112, 158
 Dock, W. (129), 8, 158
 Dogliotti, G. C. (129a), 98, 158
 Doherty, W. B., u. M. Trubek (130), 85, 158
 Donaldson, L. s. Friedman, N. H. (174), 13, 160
 Donegan, C. K. s. Organ, E. S. (407), 23, 94, 128, 171
 Donzelot, E., J. M. le Bozec, H. Kaufmann u. J. E. Escalle (136), 25, 100, 104, 131, 144, 145, 158
 — — — u. J. Laham (137a), 74, 75, 159
 — H. Kaufmann, J. M. le Bozec u. J. E. Escalle (137), 7, 73, 131, 134, 144, 145, 159
 — — — u. S. de Mende (135), 25, 88, 158
 — — — u. Y. Castel (133, 134), 128, 158
 — — — u. J. Escalle (131), 25, 158
 — — — u. P. Montouchet (132), 112, 158
 Dormer, A. E. (138), 93, 100, 112, 113, 131, 129, 159
 Douglas, M. D. s. Wilber, A. (369), 13, 179
 Douthwaide, A. H. (139), 118, 159
 Dou, J. W., H. D. Levine, M. Elkin, F. W. Haynes, H. K. Hellem, J. S. Whittenberger, G. B. Ferris, W. T. Goodale, W. P. Harvey, E. C. Epinger u. L. Dexter (140), 127, 159

- Dowling, H F., M Lepper, E R Cald-
well u H W. Spies (142), 94, 123,
142, 159
— u F J. Murray (141), 121, 159
— s Hall, B (215), 121, 131, 162
— s Hirsch, H L (242), 30, 32, 164
— s Kellow, W F (232), 104, 110, 112,
115, 120, 121, 125, 166
Dreyfuss, F., u G Librach (143), 89, 159
Driak, F (144), 30, 159
Duncan, G G., C F. Clancy, J R
Wolgarnot u B Beidleman (146),
120, 125, 159
Dunn, R C s Wikler, A (569), 13, 179
Durlacher, S H s Geiger, A J (182),
59, 161
Eagle, H R., R Fleischman u M Levy
(148), 107, 116, 159
— u A D Muselman (147), 116,
159
Edgcomb, J H s Merchant, R K (379)
13, 14, 170
Edouard, P s Orjebm, P (407a), 40,
172
Edstrom, G s, 159
Edwards, J E., u H B Burchell (149),
7, 159
— s Bam, R C (21), 49, 55, 95, 153
— s Heppern, N G G (231), 7, 163
— s Miller, R D (395), 43, 170
— s Osmundson, P J (410), 7, 172
— s Perry, E L 80, 172
— s Rabens, R A 40, 44, 173
— s Segal, E L (494), 56, 145, 176
— s Sheps, S G (502), 64, 78, 176
— s Skinner, D (512), 94, 177
Eggers, P (150), 94, 159
Eiber, H II s Loewe, L (351, 352), 93,
94, 115, 118, 120, 122, 124, 169
Eisele, C W s Petersen, E III (425),
121, 172
Eisman, S H., C F Kay, R F Norris
u P W Boger (151), 118, 159
Elek, S D s Pilkington, T E (426),
115, 172
Elizalde, R A s Aceves, S 40, 152
Elkin, M s Dow, J W (140), 127, 159
Elhott, S D. 30, 159
— s Blakemore, F (49), 47, 154
— s Okell, C C 29, 30, 171
Ellis, L II s Rapoport, B (445), 131,
173
Ellison, R G s Cope, J A (95), 128,
156
Emery, F. J. s Gorlin, R (200), 113,
131, 139, 144, 162
Emmons, C W s Wikler, A (509), 13,
179
Engert, W s Bartelheimer, H (28), 104,
112, 131, 154
Enticknap, J B s Brundson, D F V
(70), 40, 155
Eppinger, E C s Dow J W (140), 127,
159
Epstein, M A s Panting, N (415), 40,
94, 172
Escalle, J E s. Donzelot, E (131, 136,
137), 7, 25, 73, 100, 104, 131, 134,
144, 145, 158, 159
Eugster, A 53, 86, 159
Evans, A D., D E F Powell u C D
Burrell 13, 159
— E s White, P D (566), 104, 115,
179
Fairbairn, J F s Sheps, II G (502), 64,
78, 176
Farmer, E D (154), 28, 30, 31, 159
Favour, C B s Gorlin, R (200), 113,
131, 139, 144, 162
Feldman, L., u I M Trace (155), 30,
159
Fellinger, K., G Grabner u F Kaundl
(157), 7, 25, 160
— u W Weissel (156), 63, 128, 160
Fendrick, E s Belk, W P (34), 45, 154
Ferris, G II s Dow, J W (140), 127,
159
Field, H., W S Hobler u N C Avery
(153), 104, 160
Fiese, M J s Pillsbury, P L (427), 140,
145, 172
Finland, M (159—163), 7, 8, 10, 13, 17,
104, 107, 108, 110, 112, 115, 116, 118,
119, 120, 122, 124, 125, 126, 127, 131,
160
— s Meads, M (373), 22, 104, 170
— s Nichols, II L (400), 116, 118, 171
Finn, J J s Kane, L W (284), 112, 166
Fischer, L s Germer, W D (192, 192a),
76, 88, 161
Fisher, A M., H N Wagner jr u R II
Ross (163), 94, 125, 142, 160
— II s Gluschen, A S. (199), 61, 162
Flater, A. (164), 65, 84, 160

- Fleischman, R s Eagle, H. R. (117, 148), 107, 116, 159
 Fleming, R. G. s. Perry, E. L. 60, 172
 Foley, E F s Cheng, J T O (81), 61, 156
 — G E. (165), 10, 28, 93, 160
 Fougoux, C s Terrasse, J (538), 25, 178
 Fränkel, E., u A Sängler 2, 160
 Frank, I s Biahld, M (48), 45, 154
 Freinfeld, H (167), 41, 44, 160
 Fried, B M s Gross, L. (206), 38, 54, 57, 99, 162
 Friedberg, C K. (163—172a), 7, 10, 21, 22, 63, 71, 77, 81, 86, 90, 93, 94, 101, 104, 107, 110, 112, 113, 115, 118, 121, 123, 134, 139, 145, 160
 — M Bader (173), 120, 125, 160
 — s Libman, E (332), 8, 11, 14, 15, 17, 18, 19, 24, 25, 36, 37, 38, 41, 43, 48, 49, 54, 64, 65, 71, 74, 80, 82, 85, 90, 93, 98, 104, 168
 Friedman, N B, u L Donaldson (174), 13, 160
 Fritze, E (175), 7, 104, 113, 115, 128, 131, 140, 142, 160
 — u. E Nasse (176), 104, 113, 115, 131, 160
 — s Schoen, R (455, 455a), 7, 10, 25, 26, 82, 93, 98, 104, 140, 175
 Frobisher jr., M s Rich, A R (453), 65, 173
 Fuchs, E (177), 84, 160
 Fulton, M N, u A Levine (178), 37, 40, 71, 74, 89, 160
 Furlong, J J 39, 160
 Gabele, A (180), 60, 100, 105, 161
 — s Spang, K (515, 516), 7, 24, 25, 41, 82, 83, 88, 89, 140, 142, 177
 Garrod, L P s Cates, J E (80), 113, 115, 124, 131, 156
 Garvin, C F., u J L Work (181), 61, 161
 Geiger, A J, u S H Durlacher (182), 59, 161
 Geisler, P H s Merchant, R. K. (370), 13, 14, 170
 Gelfman, R, u S A Levine 8, 38, 161
 Geraci, J E (184, 185), 21, 22, 94, 104, 108, 110, 112, 117, 120, 121, 125, 126, 127, 129, 131, 142, 161
 — F R Heilman, D R Nichols u. W. E Wellman (189), 94, 125, 161
 Geraci, J. E. u W. J. Martin (186, 187, 188), 22, 112, 117, 119, 121, 126, 161
 — s Antel, J. J. (17), 70, 153
 — s Bain, R. C. (21), 49, 55, 95, 153
 — s Martin, W. J (362), 125, 169
 — s Rabens, R. A 40, 44, 173
 Germer, W. D. (190, 191), 2, 4, 7, 8, 10, 11, 17, 18, 22, 25, 26, 27, 41, 48, 51, 64, 65, 82, 92, 93, 98, 161
 — L Fischer u H F. Oldershausen (192), 88, 161
 — E. Zeh u L. Fischer (192a), 76, 161
 Gilman, T. s Rappaport, F. (440), 17, 173
 Gill, T. J., R. A. McBride u. G. J. Dammin (193), 61, 161
 Giraud, G., P. Cazal, H. Latour, A. Lévy u. P. Puech (195), 63, 128, 161
 — H. Latour, A. Lévy, M. Ramadier, P. Puech u. R. Mimran (194), 113, 161
 Glaser, R (196), 145, 161
 — R J., A. Denkner, S. B. Mathes u. C. B. Harford (197), 32, 161
 Glass, M s Wallach, R. (553, 554), 8, 37, 74, 97, 179
 Gleason, A L s Hurst, W. W. (258), 40, 164
 Gleckler, W. J (198), 97, 161
 Glover, R. P. s Davila, J. C. (109), 7, 157
 Glushen, A. S., M. D. Reiter u. H. Fisher (193), 61, 162
 Goldinger, J M s Petersen, E S (423), 121, 172
 Goodale, W. T. s. Dow, J. W. (140), 127, 159
 Gore, I. s Saphir, O (476a), 55, 60, 175
 Gorlin, R. C. B. Favour u. F. J. Emery (200), 113, 131, 139, 144, 162
 Gottheb, L. s. Daland, G. A (107), 90, 92, 157
 Gould, S. E 52, 60, 162
 Gounelle, H., u. J. Water (202), 13, 162
 Grabner, G. s. Fellingner, K (157), 7, 25, 160
 Graef, I. s De la Chapelle, C. E (115), 74, 157
 Grant, G. H., u. C. L. Stote (203), 13, 95, 162
 — R. s Lewis, T. (326), 48, 168
 Gray, I. R., u. E. J. Stokes (204), 13, 162
 Greene, H. J. s. Loewe, I. (319), 22, 104, 169

- Greengard, J. s. Kunstadter, R. H. (303), 13, 167
- Griffith, G. C. s. Levinson, D. C. (323), 23, 94, 112, 167
- Gross, L. (205), 56, 162
- u. B. M. Fried (206), 38, 54, 57, 99, 162
- s. Lichtmann, S. S. (333, 334), 19, 29, 104, 115, 163
- R. D. (207), 8, 127, 162
- Grumbach, A., u. W. Kikuth (209), 9, 10, 11, 85, 94, 162
- u. F. Luthy (208), 51, 62, 79, 84, 85, 94, 162
- s. Albertini, A. v. (9, 10), 45, 46, 47, 51, 153
- Guck, J. K. s. Newman, W. (399), 73, 86, 113, 131, 134, 144, 145, 171
- Guibert, A. s. Camelin, A. (76), 25, 41, 156
- Gumbiner, S. H. s. Traut, E. F. (545), 8, 97, 178
- Gundel, M. (210), 94, 162
- Gunnison, J. B., v. R. Coleman u. H. Jawetz (211), 112, 115, 162
- s. Jawetz, E. (266—269), 22, 112, 115, 124, 165
- Gustafson, E. G. s. Wechsler, H. F. (557), 18, 95, 179
- Guthof, O., u. J. Steller (211a), 30, 31, 162
- Härlin, S. (212), 60, 71, 100, 103, 162
- Hager, R. P., E. J. Heitzmann u. R. M. Young (213), 124, 162
- Hails, C. G. s. Round, H. 30, 174
- Hall, B. (214), 131, 140, 145, 162
- H. F. Dowling u. W. Kellow (215), 121, 131, 162
- s. Wood, W. S. (578), 64, 77, 129, 180
- Halpern, R. M. s. Bloomfield, A. L. (51), 113, 154
- Hamburger, M., u. H. C. Knowles (218), 121, 162
- s. D. Muething (216), 117, 120, 162
- u. L. Stein (217), 117, 121, 162
- s. Walker, W. F. (550b), 121, 178
- Hamman, L. (219), 61, 162
- u. W. F. Ruenhoff jr. (220), 40, 128, 162
- Hammerstrom, R. W. s. Lillcher, C. W. (341, 342), 40, 44, 165
- Harford, C. B. s. Glaser, R. J. (197), 32, 161
- Harrell, E. R., u. G. R. Thompson 163
- Hart, F. D., A. Morgan u. B. Lacey (222), 13, 95, 163
- Hart Mercer, J. s. Blakemore, F. (49), 47, 154
- Harris, W. s. Meads, M. (373), 22, 104, 170
- Harvey, W. P. s. Dow, J. W. (140), 127, 159
- s. Segal, J. 176
- s. Stapleton, J. (529), 40, 177
- Hatt, P. Y. s. Mouquin, M. (394), 7, 73, 80, 171
- Haynal, H. 163
- u. L. Mosonyi (224), 89, 104, 113, 115, 163
- Haynes, F. W. s. Dow, J. W. (140), 127, 159
- Heath, D. s. Brown, J. W. (69), 40, 127, 155
- Heckler, G. B., u. I. J. Tikellis (225), 40, 163
- Hedinger, C. 64, 78, 163
- Heiberg 2
- Heil, H. s. Joffe, S. (272), 43, 165
- Heilman, F. s. Keith, E. (290), 10, 166
- F. R. s. Geraci, J. E. (189), 94, 125, 161
- s. Martin, W. J. (362), 125, 169
- Heilmeyer, L., u. W. Keiderling (227, 228), 41, 104, 115, 163
- s. Metzweiler, A. (332), 7, 24, 25, 41, 93, 142, 170
- s. Walter, A. (555), 7, 25, 104, 115, 179
- Heinrich, K. (229), 104, 115, 163
- Heitzmann, H. J. s. Hager, R. P. (213), 124, 162
- Held, J. s. Landau, A. 89, 167
- Hellems, H. K. s. Dow, J. W. (140), 127, 159
- Heller, A. s. Holldack, K. (244), 64, 164
- Helpert, M., u. M. Trubek (230), 65, 163
- Hench, R. N. s. Traut, E. F. (545), 8, 97, 178
- Henderson, F. W. s. Wolfe, E. I. (574), 13, 180
- Hepper, N. G. G., H. B. Burchell u. J. E. Edwards (231), 7, 163
- Herrig, A. C., u. W. M. Davis (232), 104, 113, 163

- Hertnig, R. L. & B. Lees, A. J. Zimmermann u. G. H. Berryman (233), 120, 125, 163
 Hess, O. (234), 41, 50, 92, 163
 Heubner, O. L. 80, 163
 Heuchel, G. (236), 7, 25, 64, 65, 66, 82, 83, 163
 Heuer, I. (237), 7, 25, 163
 Hewitt, W. L., u. J. P. Wood jr. (238), 112, 163
 Highman, H., u. P. D. Altland (239), 44, 163
 — J. Roshe u. P. D. Altland (240), 44, 163
 — s. Roshe, J. (464), 44, 174
 Hildebrand, E., u. W. S. Priest (241), 59, 60, 164
 Hursh, H. L., J. J. Vivino, A. Merrill u. H. F. Dowling (242), 30, 32, 164
 Hobby, G. L. & Dawson, M. H. (112), 10, 22, 167
 Hobler, W. S. & Field, H. (158), 104, 160
 Hobson, F. G., u. H. E. Juel Jensen (242a), 31, 32, 164
 Horing, F. O. (243), 4, 51, 164
 Hoff 50
 Hofman, F. G., S. L. Zimmerman, E. A. Bradley u. B. Lapidus (243a), 40, 94, 164
 Holidack, K., u. A. Heller (244), 64, 164
 Holmes, J. R. & Romaneky, M. J. (461), 120, 125, 174
 Honigmann, A. H., u. M. D. Karna (245), 131, 140, 164
 Hook, E. W., H. S. Warner, T. J. McGee u. T. F. Sellers (246), 40, 128, 164
 Horder, T. (247), 1, 2, 164
 Howell, K. M., B. Portis u. D. A. Beverly (248), 51, 77, 164
 Hube, E. L. & Mallén, M. S. (360), 16, 17, 169
 Hubert, R. (249), 51, 164
 Hudson, C. L., u. J. B. Murray (250), 40, 164
 Hueber, E. F., u. H. Saexinger (251), 115, 164
 Huguenin, R., u. G. Abbot 164
 Hufnagel, C. & Segal, J. 176
 — s. Stapleton, J. (529), 40, 177
 Hughes, C. W. & Parmley jr., L. F. (417), 40, 172
 Hull, E. & Levy, L. (325), 55, 168
 Hunter, T. H. (253—256), 22, 107, 112, 115, 121, 124, 131, 164
 — u. P. Y. Paterson (257), 20, 21, 100, 110, 115, 121, 131, 164
 — s. Dawson, M. H. (113), 113, 129, 157
 Hurst, W. J. & Johnson, T. D. (273), 64, 113, 119, 125, 165
 — W. W., A. L. Gleason u. F. R. Schemm (258), 40, 164
 Hussey, H. H., u. S. Katz (259), 35, 164
 Ilesco, M., s. Vicin, E. 178
 Irmer, W. (260), 118, 164
 Isbaui, T. (261), 44, 165
 Jaccoud 2
 Jaffe, R. H. (262), 57, 165
 James, T. (263), 124, 165
 Janzen, H. H. (264), 43, 165
 Jawetz, E. (265), 22, 104, 110, 131, 165
 — J. B. Gunnison u. V. R. Coleman (266—269), 22, 112, 115, 124, 165
 — s. Gunnison, J. B. (211), 112, 115, 162
 Jewell, P. & Pilkington, T. E. (420), 115, 172
 Jensen, N. K. & Andreassen, H. (16), 40, 153
 Jimenez-Diaz, C., H. Arjona u. E. Lopez-Garcia (270), 24, 25, 165
 Joachim, H., u. S. H. Polayes (271), 13, 165
 Jodzis, F. J. & Belk, W. P. (34), 45, 154
 Joel, C. & Mainzer, F. (358), 65, 169
 Joffe, S., u. H. Heil (272), 43, 165
 Johnson, T. D., u. W. J. Hurst (273), 64, 113, 119, 125, 165
 Jones, A. M., u. F. A. Langley (274), 56, 165
 — L. C., u. E. M. Yow (275), 13, 112, 119, 125, 165
 — M. (276), 11, 12, 165
 — S. H., u. F. Tichy (277), 131, 140, 145, 165
 Joseph, F. (278), 92, 165
 Josipovic, V. & Djordjevic, B. S. (128), 61, 112, 158
 Jouve, A. & Cornil, L. (97, 99), 44, 45, 60, 65, 80, 157
 Juel-Jensen, H. E. & Hobson, F. G. (242a), 31, 32, 164
 Jungmann, P. 165

- [illegible]

Lavington, S F s Kahn, J W (230), 40, 128, 165
 Lloyd-Jones, D M (347), 45, 169
 Lockwood, J R (348), 128, 169
 Loewe, L, s Altare-Weber (350), 10, 28, 124, 169
 — S Candel u H H Eber (351), 93, 94, 115, 124, 169
 — C Cohen u H B Eber (352), 118, 120, 122, 124, 169
 — P. Rosenblatt, H J Greens u M Russel (349), 22, 104, 169
 — s Rosenblatt, P (463), 140, 174
 Lohlein, M 2, 56, 169
 Logue, H s Melton, J T (376), 94, 170
 Loogen, F s Boden, E (56, 57), 7, 41, 104, 113, 118, 142, 155
 — s Schmengler, F E (432), 65, 80, 88, 99, 175
 Lopez-Garcia, E s Jiménez-Díaz, C (270), 24, 25, 165
 Louris, D M s Merchant, R K (379), 13, 14, 170
 Lubitz, J M s Correll, H L (100), 60, 100, 131, 136, 139, 144, 157
 Luthy, F (354), 65, 169
 — s Grumbach, A (203), 51, 62, 79, 84, 85, 94, 162
 Lukash, L s Wallach, R (553, 554), 8, 37, 74, 97, 179
 Luna, M G s Aceves, S 40, 162
 Lustgarten B P, u A Vogl (353a), 128, 169
 Lutembacher, R (354a), 37, 52, 169
 Luttgens, W F (355), 35, 169

 MacIlwaine, Y 60, 169
 MacLean, N, u M K McDonald (357), 55, 169
 Macrez, C s Laporte, A (314a), 38, 167
 Mainzer, F., u C Joel (358), 65, 169
 Mair, J, u M M O'Hare (359), 42, 169
 Mallén, M S, E L Hube u M Brenes (360), 16, 17, 169
 Martin, W J, F R Heilman, D R Nichols, W E Wellman u J E Geraci (362), 125, 169
 — D R Nichols, W E Wellman u J E Geraci 169
 — s Geraci, J E (186, 187, 188), 22, 112, 117, 119, 121, 126, 161
 Marx, R (363), 129, 169

Mathe, M B s Glaser, R J (197), 32, 161
 Mathvat, A s Latscha, H (315), 61, 167
 Matthews, H (364), 94, 145, 169
 — M W s White, P D (566), 104, 115, 179
 Mattingly, T W s Parmley jr., L F (417), 40, 172
 Mazovec, M s Djordjevic, B S (128), 61, 112, 158
 McBride, R A s Gull, T J (193), 61, 161
 McCord, M C, u J Morberly (365), 86, 170
 McCullough, N B s Petersen, E S (425), 121, 172
 McDermott, W, M Leask, u M Benoit (366), 121, 170
 McDonald, M K s MacLean, N (357), 55, 169
 — R K (367), 37, 74, 170
 — V G s Clatworthy jr., H W (87), 8, 128, 156
 McEntegart, M G, u J S Porterfield (368), 30, 170
 McGee C J s Priest, W S (426a, 437), 129, 131, 138, 145, 173
 — T J s Hook, E W (246), 40, 128, 164
 McGregor, G A (369), 71, 170
 McKay, J W, A H Baggenstoss u E E Wollaege (369a), 64, 170
 McLean, H s Kunstadter, R H (368), 13, 167
 McNamara, D G s White, B D (563), 8, 40, 179
 McNeal, W J, A Blevins, M R Pacis u A H Slavkin (371), 45, 170
 — M J Spence u M Wasseren (370), 45, 170
 McNeely, J K (372), 34, 170
 Meuda, M, W Harris u M Finland (373), 22, 104, 170
 Meersseman, F, J Tyberghein u F Lavenne 170
 Melcher, A (375), 84, 170
 Melton, J T, u B Logue (376), 94, 170
 Mende, S de s Donzelot, E (155), 23, 89, 173
 Mendelson, C E, A Cahné, L N Katz u W A Brams (378), 131, 134, 140, 145, 170
 — C L (377), 42, 170

- Merchant, R. K., D B Loura, P. H
 Geisler, J. H., Edgecomb u J P Utz
 (379), 13, 14, 170
 Merklen, P., u M Wolf (370), 62, 64,
 65, 81, 92, 170
 Merrill, A. s Hirsch, H L (242), 30,
 32, 164
 Merritt, W A (381), 34, 170
 — s Call, J D (75), 13, 95, 155
 Merzweiler, A., A M Walter u L Hesl-
 meyer (382), 7, 24, 25, 41, 93, 142,
 170
 Mettler, S R s. Rinehart, J F (454,
 455), 44, 174
 Metzger, H., u A. Blum (383), 80, 90, 170
 Middleton, W S (354), 118, 170
 Mihahade, D s Paunescu, C (420), 25,
 172
 Miller, H s Lipton, S (346), 40, 169
 — R D., u J E Edwards (335), 43,
 170
 Mimran, R s Giraud, G (194), 113, 161
 Milstein, B B s Brundson, D F V
 (70), 40, 155
 Moeschlin, S (386), 91, 170
 Mose, J (393), 29, 171
 Moncke, C (387), 7, 25, 171
 Montgomery, W R s Clement, D H
 (92), 32, 150
 Montouchet, M s Di Matteo, J (126),
 128, 158
 — P s Donzelot, E (132), 112, 158
 Moore, R A (388), 57, 59, 171
 Moormann, H s Asmann, H (18), 7,
 153
 Moonick, F s Murray, M (395), 16,
 171
 Moragues, V., M B Bawell u E L
 Shrader (389), 61, 171
 — s Shrader, E L (506), 61, 176
 Morawitz, P 171
 Morherly, J s McCord M C (365), 86,
 170
 Morgan, A s Hart, F D (222), 13, 95,
 163
 — W L., u E F Bland (391), 2, 51,
 63, 77, 100, 104, 129, 131, 134, 140,
 142, 145, 171
 Morrison, H (392), 43, 171
 Mosinger, M s Corpi, L (97, 99), 44,
 45, 60, 65, 80, 157
 Mosonyi, L s Haynal, E (224), 89,
 104, 113, 115, 163
 Mouquin, M., P. Y Hatt u Leconte des
 Floris Sauran (394), 7, 73, 80, 171
 Muether, R O s Kinsejla, R. A. (297),
 30, 44, 166
 Muething, D s Hamburger, M. (216),
 117, 120, 162
 Mundt, E s Lange, J. (313, 313a), 38,
 39, 167
 Munter, F. s Schnitzer, R (484), 11,
 51, 175
 Murray, F J s Dowling, H. F. (141),
 121, 159
 — J. B. s Hudson, C. L (250), 40, 164
 — M., u F Moornick (395), 16, 171
 Musselman, A D s Eagle, H R. (147),
 116, 159
 Myers, G s Weed, M. R (561), 19, 29,
 104, 179
 Nasse, E s Fritze, E (176), 104, 113,
 115, 131, 160
 Nathan, H (396), 65, 84, 171
 Nedzel, A J. (397, 398), 44, 171
 Nelson, A A s. Spink, W W (521),
 13, 95, 177
 Newman, W., J M Torres u J K.
 Guck (399), 73, 86, 113, 131, 134,
 144, 145, 171
 Nichols, D R s Geraci, J E (189), 94,
 125, 161
 — s Martin, W J (362), 125, 169
 — R L., W A Richards u M Finland
 (400), 116, 118, 171
 Nicolet, A s Barandun, M (24), 130,
 153
 Niven, S F. s Sherman, J. M 170
 — jr., C. F., u. C J White (401, 401a),
 11, 28, 171
 Nogueira, R. F., u. N M Silva (402), 17,
 171
 Norris, R. F. s Eisman, S H (151),
 118, 159
 Noyce, C. s Camelin, A (76), 23, 42,
 156
 Numainville, L J., u C. J Scarpellino
 (403), 128, 171
 Obiger, G s Seelemann, M (492c), 10
 11, 176
 Odel, H. M s. Pollack, H. M (429), 60,
 127, 173
 Oglesby, P., E. F. Bland u. P. D White
 31, 171

O'Hare, M M s. Mair, J. (359), 42, 169
 Okell, C C, u S D. Elliott 29, 30, 171
 Oldershausen, H F. s. Germer, W D
 (192), 89, 167
 Omerod ■
 Orbison, J. A s. Parmley jr., L F
 (417), 40, 172
 Orgain, E S, u C K. Donegan (407),
 23, 94, 128, 171
 — u M A Poston (406), 14, 104, 171
 — s Poston, M A (433), 30, 173
 Orjebun, P, u P Edouard (407a), 40, 172
 Orr, T G s. Statland, M (530), 40, 128,
 177
 Ouler, W 1, 2, 4, 80, 81, 172
 Osmundson, P J, J A Callahan u
 J E Edwards (410), 7, 172
 Ottander, O (411), 92, 172
 Otto, H J, u W Kohler 172
 Owens, J C, u R J Coffey (412), 64,
 172
 Pacia, M R s. McNeal, W J (371), 45,
 170
 Packard, M, u G F Wechsler (413),
 64, 172
 Palmer, H D, u M Kempf (414), 30,
 172
 Panting, N, M A Epstein u A A
 Bolomey (415), 40, 94, 172
 Papdopol, S s. Paunescu, C (420), 25,
 172
 Parash, P A s. Sandler, G (472), 117,
 175
 Parks, H (416), 61, 172
 Parmley jr., L F, J A Orbison,
 C W Hughes u T W Mattingly
 (417), 40, 172
 Parsons, W B, T Cooper u C H
 Scheffley (418, 418a), 90, 91, 92, 172
 Pasternack, J G (419) 13, 172
 Paterson, P Y s. Hunter, T H (257),
 20, 21, 100, 110, 115, 121, 131, 164
 Paunescu, C, S David, ■ Papdopol,
 S Berceanu, D Mihahade, A Turca
 u B Theodoresco (420), 25, 172
 Pearson, H E s. Levinson, D C (323),
 23, 94, 112, 167
 Peery, T M (421), 13, 95, 172
 Penistan, J L 10, 172
 Perry, C ■ (423), 2, 90, 94, 96, 172
 — E L, R G Fleming u J E Ed
 wards 60, 172
 Schaub, Endocarditis

Petersdorf, R G s. Curtin, J A (105),
 40, 157
 Petersen, E S, N B McCulloch, C W
 Ersele u J M Goldinger (425), 121,
 172
 Pilkington, T s. Baker, G P (22), 118,
 153
 — T E, S D Elek u P Jewell (426),
 115, 172
 Pillsbury, P L, u M J Fiese (427),
 140, 145, 172
 Plachta, A, u F D Speer (428), 64,
 172
 Polayes, S H s. Joachim, H (271), 13,
 165
 Pollack, A A, B ■ Taylor, H M
 Odel u H B Burchell (429), 60,
 127, 173
 Polowe, D (430), 63, 173
 Pomerantz, N s. Wallach, R (551, 552),
 115, 120, 178, 179
 Porter, W B, u G Z Williams (431),
 40, 173
 Porterfield, I ■ (432) 10, 173
 — J ■ s. McEntegart, M G (368), 30,
 170
 Portis, D A s. Howell, K M (249), 51,
 77, 164
 Poston, M A, u E Orgain (433), 30,
 173
 — s Orgain, E S (406), 14, 104, 171
 Powell, D E F s. Evans, A D 13, 159
 Pressman, R. S (434), 32, 126, 173
 — u J B Bender (435, 436), 29, 29,
 30, 31, 32, 51, 127, 173
 Priest, W S, I M Smith u C J
 McGee (436a, 437), 129, 131, 198,
 145, 173
 — s. Hildebrand, E (241), 59, 60, 164
 Puech, P s. Giraud, G (194, 195), 63,
 113, 128, 161
 Quinn, E L, J M Colville, F Cox jr
 u J. Truant (439), 117, 173
 — R W, u J W Brown (435), 95, 173
 Rabens, R A, A G Karlson, J E
 Geraci u J E Edwards 40, 44,
 173
 Rabl, R, u M Seelemann (441—443),
 28, 31, 173
 — s. Seelemann, M. (492, 493a, 492b),
 9, 10, 11, 28, 31, 176

- Ramadier, M s Giraud, G (194), 113, 161
 Rantz, L A, u W M. Kirby (444), 93, 173
 — s Clark, W H (86), 124, 156
 — s Roantree, R J (456), 94, 112, 174
 Rapoport, B, u L B Ellis (445), 131, 173
 Rappaport, F, u T Gulkin (446), 17, 173
 Rautmann, H 447, 104, 173
 Raynaud, R, J H d'Eshongues u P Bernasconi (448), 88, 173
 Redondo-Ramirez, H P, s C P. Bailey (20), 40, 153
 Reed, C E, u E A Wellman (450a), 120, 174
 Reimers, H 174
 Reimold, G s Walter, A (555), 7, 25, 104, 115, 179
 Reiter, M D s Glushien, A S (199), 61, 162
 Rennie, J K, u C J Young (450), 13, 93, 120, 174
 Rhoads, P S (451), 28, 31, 32, 174
 — J H Sibley u C A Billings (451a), 28, 30, 174
 Ribbert, H (452), 36, 47, 57, 174
 Rich, A R, J H Bumstead u M Frobisher jr (453), 65, 173
 Richards, W A s Nichols, R L (400), 118, 118, 171
 Riehnoff jr, W F s Hamman, L (230), 40, 128, 162
 Rinehart, J F, u S R. Mettler (454), 44, 174
 Riva, G s Baranden, B (24), 130, 153
 Roantree, R J, u L A Rantz (456), 94, 112, 174
 Robbins, W C, u R Tompsett (457), 93, 115, 124, 142, 174
 — s Tompsett, R. (542), 122, 178
 Robinson, R H M s Selbie, F R (497), 28, 176
 Roemer, G H (458), 10, 28, 174
 Rösle, R 45, 174
 Rogers, D A s Santos-Buch, C A. (473), 117, 175
 Romansky, M J, u J R Holmes (461), 120, 125, 174
 — s Davis, B S (111), 94, 112, 157
 Rome, H P s Antel, J J (17), 70, 153
 Roseman, R H s Kaplan, E R (286), 131, 140, 145, 166
 Rosenberg, D H (462), 94, 174
 Rosenblatt, P., u L Loewe (463), 140, 174
 — s Loewe, L (349), 22, 104, 169
 Roshe, J, B Highman u P H Altland (464), 44, 174
 — s Highman, B. (240), 44, 163
 Ross, R S s Fisher, A M. (163), 94, 125, 142, 160
 Rothmann, A (467), 13, 174
 Rotschild, M. A., H Sacks u H Libman (468), 74, 174
 Round, H, J J R Kirkpatrick u C G Hails 30, 174
 Rueggger, J M (471), 94, 174
 Russek, H. I., R H Smith u H Zohman (471), 90, 174
 Russel, M. s Loewe, L (349), 22, 104, 169
 Sacks, B s Rotschild, M. A. (468), 74, 174
 Sanger, A. s Fränkel, E. 2, 160
 Saexinger, H s Hueber, E F. (251), 115, 164
 Sandler, G, u P. A. Parish (472), 117, 175
 Santos-Buch, C A., M. G Koenig u D A Rogers (473), 117, 175
 Saphir, O (474, 475), 38, 57, 60, 61, 63, 175
 — L N Katz u I. Gore (476a), 53, 60, 175
 — u. B P. Leroy (476), 55, 175
 — s. Blahd, M. (48), 45, 154
 — s Scott, R. W (490), 13, 175
 Saulnier, G s Lessard, H (321), 22, 104, 107, 108, 109, 112, 115, 131, 167
 Savre, G P s Antel, J J. (17), 70, 153
 Scarpellino, C J s. Numainville, L J. (403), 128, 171
 Schaub, F (477—479), 27, 33, 63, 71, 82, 91, 104, 108, 117, 121, 122, 124, 125, 128, 129, 131, 134, 142, 145, 175
 Scheiffarth, F s. Berg G. (37), 7, 154
 Scheiffley, C. H. s Bam, R. C. (21), 40, 55, 95, 153
 — s. Parsons, W. B (418, 418a), 90, 91, 92, 172
 Schemm, F R. s Hurst, W W. (255), 40, 164

- Schilling, V. (180, 481), 91, 92, 175
 Schmengler, F E., u F Loogen (182), 65, 80, 88, 90, 175
 Schneerson, S S (193), 22, 29, 175
 Schnitzer, R., u F Munter (184), 11, 31, 175
 Schoen, R 24, 175
 — u. E Fritz (185, 185m), 1, 10, 25, 26, 82, 93, 98, 104, 140, 175
 Schottmuller, H (187a), 1, 2, 4, 5, 9, 15, 24, 34, 104, 140, 175
 Schröder, K u Dietrich, A (124), 44, 45, 159
 Schulten, H (183), 104, 175
 Schultz, F B u Kanassaki, I A (287), 50, 166
 Schulz, R (189), 43, 175
 Schwartz, W B u Dick, G F (120, 121) 45, 104, 113
 Scott, R W., u O Saphir (190), 13, 175
 Seabury, J H (191), 61, 175
 Seelmann, M., u G Obiger (192c), 10 11, 176
 — u R Rabi (192, 192a, 192b), 9, 10, 11, 29, 31, 176
 — u Rabi, R (141—143), 28, 31, 173
 Seeley, S F (193), 10, 176
 Segal, E L., J C Broadbent u J E. Edwards (194), 86, 145, 176
 — J., W P Harvey u C Hufnagel 176
 — M F (191, 196), 74, 176
 Selbie, F R., R D Simon u R H M Robinson (197), 28, 176
 Sellers, T P u Hook, E W (216), 40, 128, 164
 Selye 50
 Semroth, K., u R Koch (198, 199), 44, 176
 Seppälä, K u Kaipainen, W J (281, 282a), 73, 86, 89, 93, 104, 113, 131, 165
 Nermant, H u Chomson, J (82), 42, 156
 Seyderholm, K (500), 92, 176
 Shaffer, J M u Lalleber, C W (319, 340), 40, 44, 163
 Shapiro, M J u Kays, A 166
 Sheps, S G., J A Spittel, J F Fairbairn u J E Edwards (502), 64, 78, 176
 Sherman, J M (503, 504), 11, 176
 — S F Niven u K L Smiley 176
 Shmider, R I., u N J Cotsonas jr (505), 63, 84, 176
 Shookhoff, H B u Cornell, A. (506), 13, 156
 Shrader, E L., M. B. Bawell u V Moragues (507), 61, 176
 — u Moragues, V (389), 61, 177
 Shumaker jr., H B., N T Welford u K L Carter (507), 40, 128, 176
 Sibbey, J R u Rhoads, P S (151a), 28, 30, 174
 Sdransky, H u Kirschstem, R L (298), 13, 166
 Siegmund, H (508—510), 44, 47, 50, 58, 66, 84, 176
 Siki, R., u V L Wagner (511), 11, 176
 Silva, N M u Nogueira, R F (402), 17, 177
 Simon, R D u Selbie, F R (197), 28, 176
 Singerman, B u Levy, D F (224), 13, 167
 Skinner, D., u J E Edwards (512), 94, 177
 Slavka, A E. u McNeal, W J. (371), 45, 176
 Smiley, K L u Sherman, J M 176
 Smith, E H u Langeman, C J (344), 63, 128, 168
 — I M u Priest, W H (130a, 137), 129, 131, 138, 145, 174
 — K M., u A C Curtis (513), 13, 93, 177
 — R K u Russek, H I (471), 90, 174
 Soloway, M 11, 29, 177
 Sommer, F (514a), 84, 177
 Spang, K., u A Gabele (515, 516), 7, 24, 25, 41, 82, 83, 89, 90, 140, 142, 177
 Speer, F D u Plights, A (124), 64, 172
 Spence, M J u McNeal, W J (370), 45, 176
 Spicer, S (517), 112, 115, 177
 Spies, H W u Dowling, H F (142), 91, 123, 142, 159
 Sprink, W W (518—520), 22, 94, 112, 113, 177
 — u A A Nelson (521), 13, 93, 177
 — L A Tritad u P Kahler 177
 — u Lalleber, C W (340), 40, 44, 163
 Spittel, J A u Sheps, S G (502), 64, 78, 176
 Sprague, H H (523), 37, 177
 Stachelin, A (524), 104, 110, 113, 115 111, 177

- Staehelin, A. ■ Albertini, A. v (11), 67,
 60, 100, 105, 153
 Staemler, M (524a), 44, 45, 47, 52,
 57, 58, 177
 Staffurth, J S ■ Anderson, H J. (15),
 86, 96, 97, 153
 Stahl, P (525), 104, 113, 177
 — R (526 527), 1, 2, 41, 177
 — W M, u W M. Stahl jr. (528), 78,
 177
 — jr, W M s. Stahl, W M. (528), 78,
 177
 Stapleton, J, W P Harvey u C Huf-
 nagel (529), 40, 177
 Statland, M, u T G. Orr (530), 40,
 128, 177
 Stein, L, u E Wertheimer (531), 89,
 177
 — s Hamburger, M (517), 117, 121,
 162
 Steller, J s Guthof, O (211a), 30, 31,
 162
 Stengel, A, u C C Wolfert (532), 64,
 177
 Stevenson, T D s Tedeschi, C G
 (536), 43, 178
 Stockes, E J ■ Gray, I R (204), 13,
 162
 Stote, C. L s Grant, G H (203), 13,
 95, 162
 Strickland, ■ C s Boger, W P. (60),
 118, 155
 Stuckle, H 178
 Suarez-Lopez, F (534), 57, 178

 Tarel, E ■ Camelin, A (76), 25, 41, 156
 Taussig, H B 128, 178
 — s White, B D (568), 8, 40, 179
 Taylor, ■ E ■ Pollack, A. A (429),
 60, 127, 173
 Tedeschi, C G, T D Stevenson u
 H M Levenson (536), 43, 178
 Teichmann, W (537), 88, 178
 Terrasse, J, C Fougoux u J Lère (538),
 25, 178
 Thayer, W S (539), 1, 2, 49, 94, 178
 Theodoresco, ■ s Paunescu, C. (420),
 25, 172
 Thernann, W 178
 Thomas, T ■ Betts, R. H. (41), 128,
 154
 Thompson, G ■ s Harrell, E. R. 163
 — L, u F A Wilkins (541), 13, 178

 Tichy, F s Jones, S H. (277), 134,
 140, 145, 165
 Tikellis, I. J. s Heckler, G B. (225),
 40, 163
 Tinsley, C. M s. Carnes, W. H. (78), 50,
 60, 156
 Tjurca, A. s Paunescu, C. (420), 25, 172
 Tola, A. s Lecca, G. G (317), 113, 167
 Tompsett, R, W C Robbins u C.
 Bernsten jr. (542), 122, 178
 — s. Robbins, W C. (457), 93, 115, 124,
 142, 174
 Torres, J M. s. Newman, W (309), 73,
 86, 113, 131, 134, 144, 145, 171
 Tournier, P. s. Laplane, R (314), 44,
 45, 167
 Touroff, A. S. W., H. Lande u. I Kroop
 (543), 40, 178
 — u H Vessell (544), 128, 178
 Trace, I M s. Feldman, L. (155), 30,
 159
 Traut, E F., J. B. Carter, S. H. Gum-
 bner u R N Hench (545), 8, 97,
 178
 Trias de Bea, L (546, 547), 24, 25, 41,
 64, 89, 140, 143, 145, 178
 Tritud, L A s Spink, W. W 177
 Truant, J s Quinn, E L (430), 117,
 173
 Trubek, M s. Doherty, W B (130), 85,
 158
 — s. Helpert, M. (230), 65, 163
 Tyberghain, J s Meersman, F 170

 Uehlinger 7
 Utz, J. P. s. Merchant, R K (379), 13,
 14, 170

 Vessell, H s. Touroff, A S W (544),
 128, 178
 Vicini, E, u M. Ihesco 178
 Virchow 2
 Visscher, M. B. s. Lillehei, C W. (335,
 339, 340), 13, 40, 44, 60, 168
 Vivino, J. J. s. Harsh, H. L. (212), 30,
 32, 164
 Vogl, A. s Lustgarten, B. P. (313a),
 128, 169
 Volini, J F., u E R. Kadson (545),
 120, 178

 Wadsworth, A. B. (549), 41, 44 50, 178
 Wächter, A s Bracht, E 61, 93, 155

- Wagner, N. L. & Sisk, R (511), 11, 176
 — jr., H. N. & Fisher, A. M (163), 94,
 125, 142, 160
 Wainer, H. & Hook, E. W. (246), 40,
 128, 164
 Wassbren, B. A. (550, 550a), 84, 120,
 124, 173
 — & Belli, J. 16, 154
 Walker, W. F., & M. Hamburger (550b),
 121, 178
 Wallach, R., M. Glass, L. Lukash u.
 A. A. Angrit (553, 553f), 8, 37, 74,
 97, 179
 — u. N. Pomerantz (551, 552), 115,
 120, 178, 179
 Wallerstein, R. C. & Daland, G. A. (107),
 90, 92, 157
 Walter, A., G. Reimold u. L. Heilmeyer
 (555), 7, 23, 104, 115, 179
 — A. M. & Merzweiler, A. (382), 7, 24,
 25, 41, 93, 142, 170
 Wargo, J. D. & Lullehei, C. W. (339,
 340, 341, 342), 40, 44, 168
 Warren, J. V. & Beeson, E. B. (33), 16,
 17, 34, 154
 Wasanen, M. & McNeal, W. J. (370), 45,
 170
 Water, J. & Gounelle, H. (202), 13, 162
 Weber, R. W. (556), 120, 125, 179
 Wechsler, G. F. & Packard, M. (413),
 64, 172
 — H. F., u. E. G. Gustafson (557), 13,
 95, 179
 Wedding, E. S. (560), 13, 179
 Weed, M. R., M. Clapper u. G. Myers
 (501), 19, 29, 104, 179
 Wedgwood, J. (558, 559), 70, 88, 90, 93,
 140, 144, 145, 179
 Weidenbach, H. & Aldehoff, P. (12), 129,
 153
 Weissel, W. & Fellinger, K. (156), 63,
 128, 160
 Welford, N. T. & Shumaker jr., H. E.
 (507), 40, 128, 176
 Wellman, E. A. & Reed, C. E. (450a),
 120, 174
 — W. E. & Geraci, J. E. (189), 94, 125,
 161
 — & Martin, W. J. (362), 125, 169
 Welsh, R. A., u. J. M. Buchner (563),
 13, 179
 Wenger, N. K., u. E. Bauer (563), 61,
 179
 Werthemer, E. & Stein, L. (531), 89,
 177
 Werthemann, A. (564), 13, 179
 Whitaker, W. & Brown, J. W. (69), 40,
 127, 155
 White, C. J. & Niven jr., C. F. (401,
 401a), 11, 28, 171
 — P. D. (567), 8, 179
 — M. W. Matthews u. E. Evans (566),
 104, 115, 179
 — D. G. McNamara, S. R. Bauersfeld
 u. H. H. Tausung (568), 8, 40, 179
 — & Kelson, S. R. (292a) 129, 166
 — & Oglesby, P. 31, 171
 Whittenberger, J. & Dow, J. W.
 (140), 127, 159
 Wikler, A., E. G. Williams, E. D. Dou-
 glas, C. W. Emmons u. R. C. Dunn
 (569), 13, 179
 Williams, B. & Dalton, J. C. (109), 40,
 94, 157
 — E. G. & Wikler, A. (569), 13, 179
 — G. Z. & Porter, W. B. (431), 40, 173
 — M. H. (570), 40, 128, 179
 Willms, F. A. & Thompson, L. (541), 13,
 178
 Wilson, C. P. (571), 55, 64, 179
 Winchell, P. (565), 40, 179
 Winge 2
 Witzgall, H. (572), 113, 179
 Wohlwill, F. (573), 13, 179
 Wolf, J. & Cutler, S. S. (106), 40, 157
 — M. & Merkle, P. (180), 62, 64, 65,
 81, 92, 170
 Wolfe, E. I., u. F. W. Henderson (574),
 13, 180
 Wolfert, C. C. & Stengel, A. (532), 64,
 177
 Wolgamot, J. R. & Duncan, G. G.
 (146), 120, 123, 159
 Wollaege, E. E. & McKay, J. W.
 (369a) 64, 170
 Wollheim, E., u. H. Kleinfelder (575),
 115, 180
 Wolzman, H. W. & Kernohan, J. W.
 (293), 13, 166
 Wood, P. (576), 8, 150
 — W. S., u. B. Hall (578), 64, 77, 128,
 180
 — jr., J. P. & Hewitt, W. L. (235),
 112, 163
 Work, J. L. & Garvin, C. F. (181), 61,
 161

- Wortmann, R. F. s. Davis, M. E. (110), 41, 157
 Wright, H. D. (579, 580), 15, 50, 51, 180
 Wuhrmann, F. (581), 88, 180
 Wyssokowitsch, W. 2, 180
 Young, C. J. s. Rennie, J. K. (450), 13, 95, 120, 174
 — R. M. s. Hager, R. P. (213), 124, 162
 Yov, E. M. s. Jones, L. C. (275), 13, 112, 119, 125, 165
 Zeh, E. s. Germer, W. D. (192a), 76, 161
 Zimmerman, S. L. s. Hofman, F. G. (243a), 40, 94, 164
 Zimmermann, A. J. s. Hertnig, R. L. (233), 120, 125, 163
 — L. E. (583, 584), 13, 14, 180
 Zohman, B. s. Russek, H. I. (471), 90, 174
 Zolotowa, N. A. (535), 84, 180
 Zull, A. s. Blumenberg, W. (53), 29, 155
 Zundema, P. J. 180, 75

Sachverzeichnis

- A**bakteriämische E 1 14, 19, 20, 23, 39,
82, 97, 126, 141, 142, 147, 151
—, Ätiologie 24
—, Behandlungsergebnisse 104, 126, 142
—, Behandlungsprogramm 126, 128, 150
—, Häufigkeit 23, 25, 147
—, Prognose 94, 104, 126, 141, 151
—, Verlauf 24, 25, 141, 142
Abklatsch-Endocarditis 65
Abmagerung 68, 70
Abnahme der s b E 6, 7, 147
Abort 41
Abgedrungen 62, 63, 77, 79, 93, 94,
128
Abwehrreaktion des Makroorganismus
47, 50, 51, 98, 130, 148
—, Verbesserung 106, 130
Achromycin 119
Adams-Stokes 74, 133
Ätiologie 8, 25, 141, 147
—, Prognose 141, 151
Afebriler Verlauf 25, 68, 69, 70, 97, 102
Agranulocytose 90
Albamycin 119
Albuminurie 82
„ — „ „ „ „
—, —, —, Diagnose 97, 148
—, —, —, Häufigkeit 96
—, —, —, Klinik 97, 148
—, —, —, Prognose 137
Alveolarpyorrhoe 30, 43
Amphoterin B 121
Amyloid 60
Anämie 90, 100—102, 123, 129, 149
Anamnese 7, 25, 67—69, 97, 148
—, Dauer 69, 97, 139
—, —, Prognose 138, 151
Anastomoseneroperation bei Fallot'scher
Tetralogie 40, 128
Anbehandlung 16, 98, 123, 133
Aneurysmen, arteriovenöse 3, 39, 40, 44,
106, 128, 151
—, mykotische 56, 63, 64, 78, 84, 128,
142
—, —, Behandlung 128
—, —, Lokalisation 64, 78
—, —, Ruptur 63, 78, 142
—, der Klappen 53, 55
Angina 32, 33, 43
Anorexie 68, 70
Antibiogramm 20, 105, 107, 123—126,
130, 149
Antibiotica 4, 7, 13, 16, 21, 22, 23, 25,
51, 52, 59, 70, 94, 104, 131, 149, 150
—, Antagonismus zwischen 112
—, Anwendung, unzweckmäßige 113,
122, 126, 130, 133
—, bactericide 106, 149
—, bakteriostatische 106, 149
—, Diffusionsvermögen 107
—, Dosierung 107, 113, 114, 117—122,
123—126, 149, 150
—, Effekt des Serum, bactericider 21,
103, 116
—, Verabreichung, intermittierende 116
—, Kombinationen 104, 103, 107, 110
bis 116, 117—121, 123—127, 150
—, Nachkuren 131
—, Reaktion, klinische 122
—, Richtlinien für Wahl und Dosierung
112—117, 121, 123—127
—, Serumkonzentration 21, 108, 109
—, Tages- und Gesamtdosis 113, 114,
116, 121, 150
—, Toxizität 115, 118, 120
—, Verabreichung, kontinuierliche 116
Antibiotische Therapie, theoretische Vor-
aussetzungen 106, 121, 122
Antigen-Antikörper Reaktion 51, 65
Antikörper 51, 65
Antikoagulantien 93, 129, 151
Anurie 62
Aorta bicarpedalis 38, 39, 41, 56, 71, 96,
148

- Aortenbefall 25, 36—38, 41, 48, 53, 55,
 56, 62, 71, 72, 95, 103, 140, 145
 bis 146, 148, 151
 —, Prognose 140—141, 145—146, 151,
 152
 Aortensuffizienz. 36—38, 49, 54, 55,
 71, 72, 140, 145—146, 148, 151, 152
 Aortensthumusstenose 3, 8, 39, 49, 96,
 106, 127, 128
 Aortensklerose 36, 56, 71, 96, 148
 Aortenstenose 37, 38, 95
 Aortenvitien 37, 140—141, 145—146
 Aortenwand 55, 95
 Arbeitsfähigkeit der Geheilten 145, 152
 Arrhythmien 74, 102, 136, 137
 Arteritiden 62, 64, 65, 81, 84, 93
 Arteriolitis 64, 81, 93
 Arteriosklerose 36, 56, 71, 96, 148
 Aschoffsche Knotchen 60
 Augenbeteiligung 85
 Augenhintergrundsveränderungen 81, 85
 Autopsie-Befunde 8, 19, 25, 38, 47, 52
 bis 67, 148
 — -Kulturen 19
 AV-Block 55, 74, 95, 133, 136
- Bacitracin 112, 119, 120, 124, 125, 150
 Bactericidie 4, 21, 106, 108, 130, 149
 Bakteriämie, agonale 8, 19
 —, spontan 19, 29
 Bakteriämien 3, 8, 14, 19, 23, 27, 29, 43,
 47, 49, 52
 Bakterienimplantation 47—49, 147, 148
 Bakteriologische Sanierung 109, 110,
 122—123, 131, 133, 144, 151
 Bakterienzuchtungs- u. Blutkulturen
 Beginn der Krankheit 7, 38, 57, 67, 69
 —, endothelial 45—47, 57, 58, 148
 —, subendothelial 45, 46, 58, 148
 Behandlung 25, 59, 100, 104—131, 149,
 150
 —, abgekürzte 121—122, 131, 150
 —, chirurgische 127
 —, Dauer 105, 121—123, 126, 130, 131,
 150
 —, Enterokokken 104, 115, 118—121,
 124, 141, 142, 150
 —, Früh- 104, 105, 123, 130, 134, 149
 —, gezielte, dem Einzelfalle angepaßte
 105, 125, 149
 —, Irrtümer 130, 133
 —, Mißerfolge 104, 130, 134
 —, Spät- 101
- Behandlungsergebnisse 109—117, 151
 —, abakteriämische E. 104, 126, 142
 Behandlungsprinzipien 105, 117, 121,
 123, 123—126
 Behandlungsprogramm für die häufig-
 geren Typen der a. b. E. 123—126,
 149—151
 Benemid 118, 123, 124
 Bettruhe 130
 Blutbild 90—91, 101, 102
 Blutdruck 66, 73
 Blutkultur aus arteriellem Blut 16
 — Kapillaren 17
 — Leberpunktat 17
 — Milzpunktat 17
 — Sternalmark 17
 Blutkulturen 8, 9, 12, 14, 18, 20, 87, 97,
 98, 101, 102, 123, 141, 147
 — bei Autopsie 19
 — und Behandlung 16, 98, 123, 147
 —, Kolonienzahl 15
 —, Kontamination 8, 12, 19
 —, Kulturmedien 15
 —, Liquid-Lösung 15
 —, negative 9, 14, 16, 20, 23, 97, 98, 123,
 141, 142, 147
 —, positive 9, 14, 20, 95, 98, 123, 141,
 147
 —, Provokation 18
 —, Zahl der 15, 16, 98, 101, 147
 —, Zeitpunkt 15
 —, Zusatz von Inhibitoren 15
- 150
 —, besondere Indikationen 112, 113,
 119, 125, 150
 Bronchiektasien 33, 43
 Brucellen 12, 23, 95, 118, 119, 125, 147
- Capillaritis 81, 93
 Carbamycin 119
 Cardelmycin 119
 Caronamid 118
 Cathomycin 119
 Cutanreaktion 51
 Cylindrurie 83
 Cerebralthrombosen 84, 133
 Chloramphenicol 23, 109, 111, 112, 113,
 119, 124—125
 Cholangitis lenta 34

- Erreger-Nachweis 8, 9, 12, 14, 18, 19, 20, 23, 26, 52, 87, 141, 147
 —, Abwehr der 3, 26, 47, 48, 50, 51
 —, Einbruch in die Blutbahn 27, 29, 31 bis 35, 105, 120, 147
 —, Herkunft der 27, 31—35, 147
 —, Prognose nach 141, 151
 — s. Eintrittspforte
 Erregernachweis s. Blutkulturen
 Erythromycin 108, 111, 112, 113, 119 bis 120, 124, 125
 Experimentelle Endocarditis 40, 44—47
 Extrasystolen 74, 137
 Extremitätenembolien 62, 68, 77

 Fallotsche Tetralogie 8, 39, 78, 128
 Fasern, elastische 57
 Fibrinthromben 48, 52, 57, 58, 106
 Fibroblasten 57, 58
 Fieber 68, 69, 96, 101, 103, 123, 143, 149
 Fleckfieber 41
 Fokalinfection 27—35, 43, 45, 105, 106, 126—127, 147, 148, 150
 —, Abschnürung, antibiotische 32, 33, 34, 105, 126—127, 150
 Frühveränderungen, histologische 57

 Gallenblase 33, 43
 Gamma-Globuline 130
 Gefäße, Klinik 76
 —, pathologische Anatomie 62
 Gelenkschmerzen 68, 70, 86, 99
 Geräusche 71—72, 93, 97, 101, 102, 149
 Geschlecht 36, 37, 39, 42, 71, 95, 96, 132, 148
 Gingivitis 30, 43
 Glomerulonephritis, diffuse 25, 65, 66, 82, 83, 143
 Glucocorticoide 14, 18, 87, 91, 99, 100, 118, 128—129, 151
 Gonokokken 12, 22, 29, 80, 86, 94, 95, 96, 117, 125
 Granulom s. Zahnherde
 — s. Zahnextraktionen

 Hamaturie 60, 68, 77, 82, 83, 101, 102
 Hämodynamische Überlastungen 35, 41, 46, 47, 49, 72, 148
 Hämolysen 80, 90, s. auch Streptokokken, hämolytische
 —, α - 9, 10, 141
 —, β - 9, 10, 22, 141
 —, γ - 9, 10, 141

 Haemophilus 12, 118, 120, 125
 Hämorrhagische Diathese 80, 81, 84, 85, 91, 92, 93, 129
 Häufigkeit der s. b. E 6, 7, 147
 Hautembolien 64, 68, 80—81, 123
 Herzgröße 73, 137—138, 145, 149
 —, Prognose 137—138, 145—146, 151
 Herzinsuffizienz 25, 55, 60, 62, 68, 71, 73, 75, 96, 97, 102, 129, 133—136, 138, 144—146, 149, 151, 152
 —, Prognose 133—136, 138, 139, 144 bis 146, 151, 152
 —, Therapie 129
 —, therapierefraktäre 55, 129, 133, 136
 Herzkatheterismus 40
 Heilung, Begriff der 109, 131
 —, histologisch 59, 60
 —, Zustand bei 144—146, 152
 —, s. auch Defektheilung
 —, s. Dauerheilung
 —, s. Spontanheilung
 Heilungsphase 76, 79, 87, 88, 90, 110, 122—123
 Heilungsquote, -rate 104, 110, 131, 132, 135—144, 151
 Herdnephritis 2, 65, 82, 83, 93, 143, 149
 Herpes labialis 82, 87
 — zoster 82, 87
 Hirnabszesse 85
 Hirnembolien 62, 68, 76, 77, 79, 84, 129, 146
 Histocyten 57, 58
 Historisches 2
 Hormone s. Nebennierenrindensteroid
 Hostacyclin 119
 Hypertonie 36, 56, 83, 90, 148

 Ikterus 80
 Ilosone 120, 125
 Immunität, Immunitätslage s. Reaktionslage
 Immuntherapie 51, 130
 Inamycin 119
 Infektionsherde s. Fokalinfection
 Indocyclitis 86

 Janeway-Flecken 81

 Kälte-Agglutinine 89
 Kammerseptumdefekt 38, 49, 56, 78, 90, 127, 148
 Kanamycin 120, 124, 125, 150

- Kardiale Befunde 70
 Kardiopathien, erworbene 33, 33, 36,
 72, 139—141, 148
 Katheterfieber 34, 43, 67
 Keime s. Erreger
 Keimre-errore, endogene 27—34, 105,
 147, 148
 —, —, Darmtrakt 28, 30, 34
 —, —, Gallenwege 29, 33
 —, —, Genitale 29
 —, —, Harnwege 29, 33, 34
 —, —, Luftwege 33
 —, —, Mundhöhle 28
 —, —, Rachen 28, 30
 —, —, Tonsillen 28, 30, 32
 —, —, Zahnwurzeln 28, 29, 31
 Klappenabrisse, einrisse 53, 55, 57, 60,
 71, 94, 95, 136
 Klappen-Aneurysmen 53, 55
 Klappenauflagerungen, thrombotische
 46—48, 52, 57
 Klappenbefall 30, 37, 49, 53, 75, 56,
 71, 72, 93, 97, 140, 143—146, 148,
 151, 152
 —, Prognose 135, 140—141, 143—146,
 151
 Klappendefekte 7, 55, 60, 136
 Klappenfehler, erworbene 33, 53, 56,
 139—141, 147, 148
 — Häufigkeit der s. b. E. 8, 36, 147
 —, rheumatische 35—37, 53, 56, 96,
 127, 139—141, 147, 149
 Klappenfunktionsstörungen 43—53
 Klappeninsuffizienz 7, 49, 55, 60, 71,
 136, 140, 143—146
 Klappen-Nekrosen 45, 47, 52, 55, 57, 58
 Klappen-Perforationen 53, 55, 57, 71,
 136
 Klappenstenosen 49, 37, 60, 95
 Klappenschädigung, vorbestandene 47
 —, mechanische 35, 44, 47, 49
 Klappenschrumpfungen 53, 55, 60, 93
 Klappenulcerationen 52, 57, 93, 95, 136
 Klappendestruktionen 52, 55, 93, 95,
 136
 Klappenveränderungen, makroskopisch
 52—56
 —, mikroskopisch 57—60
 Klassifikation 3, 147
 Klebsiellen 12, 23, 95, 118, 120, 123
 Klinik der s. b. E. 67—100, 149—149
 Knochenmark 66, 79, 91, 100
 Kolorit 80
 Kongenitale Vitien 36, 38, 39, 53, 55, 56,
 72, 78, 95, 96, 137, 139—141,
 148
 — —, Häufigkeit der s. b. E. 8, 38, 147
 — —, Natur bei s. b. E. 38
 — —, Prognose bei s. b. E. 96, 137,
 139—141
 Kopfschmerzen 68, 70
 Kriegsverletzungen 25, 39, 41, 43
 Laborbefunde 87—93, 149
 Lancefield Antigen 9, 10
 Leber 66, 79, 97, 100
 —, Funktionsprüfungen 80
 Leukocyten 90, 91, 94, 100—102, 123
 Leukomyel 119
 LE Zellphänomen 91
 Liquor, Befunde 81
 —, Kulturen 18, 84
 Lues 40
 Lues Reaktionen, serologische 41, 89,
 51, 89
 Lungeninfarkte, septische 93, 96, 128
 Lymphknoten 66
 Magen-Darmlörungen 80, 93
 Magnamycin 119
 Makroembolien 62, 63, 68, 68, 76, 84,
 123, 133, 142—143, 149
 Malaria 41
 Meningitis, Meningismus 79, 83
 Meningokokken 12, 22, 94, 117, 121,
 125
 Mesoaortitis 40
 Mesenterialembolien 78
 Mikroembolien im Myokard 61
 — in die Haut 81
 — in die Retina 85
 „Mold casts“ 25, 98, 114
 Milz 25, 66, 77, 79, 91, 93, 101, 102, 123,
 128, 149
 —, Peristenz der 79, 106, 123, 128
 Milzinfarkte 62, 63, 76, 77, 79, 128
 Milzpunktat 17, 91
 Milz-Ruptur 63, 77, 79, 129
 Mitralfall 36, 37, 41, 53, 55, 56, 72, 97,
 140—141, 145
 —, Prognose 140
 Mitralkommissurotomie 40, 94, 123
 Mitralinuffizienz 36, 37, 41, 71, 140,
 148
 Mitralklappen 37, 71, 73, 102, 128, 148
 Mitralklappen 37, 140—141, 148

- Resistenzprobleme 20, 22, 23, 93, 94,
 103, 107—109, 123—125
 Respirationstrakt 33, 43, 67, 86
 Rest-N-Erhöhung 77, 83
 Reticuläre Reaktion, starke 99, 100, 128
 Reticuloendotheliales System 17, 47, 66,
 79, 91, 92, 99, 128
 Retikuloze, reaktive 99, 128
 Reverin 119
 Rheumatische Viten, Prognose der
 s. b. E. 140—141
 Rheumatischer Einschlag, Fälle mit 27,
 98, 123, 140, 149
 —, Prognose 140—141
 Rheumatismus, Reaktivierung 99
 Rickettsien 12, 13
 Riesenellen 57, 58
 Ristocetin 120, 124, 125, 131, 150
 Rothsche Flecken 83
 Rovamycin 119

 Salmonellen 12, 118, 123
 Naprophyten 8, 19, 27, 51
 Schenkelblock 53, 73, 136
 Schlafstörung 68, 70
 Schleimhautmanifestationen 80
 Schlußbetrachtungen 146
 Schock 71
 Schüttelfröste 68, 70, 94
 Schutzimpfungen 41
 Schwäche, Schlappheit 68, 70
 Schwangerschaft 41
 Schweißausbrüche 68, 70
 Senkungsreaktion 23, 79, 87, 101,
 102, 123
 Sensibilisierung 44, 48, 50, 64, 65
 Sepsis 3, 94, 96, 100, 126, 133, 151
 Septum, Perforation 55, 74, 93
 —, Blutung 55, 74, 93
 —, entzündliche Veränderungen 55, 74,
 93
 Septumdefekte 3, 38, 49, 53
 Serumweiße 23, 51, 87—89, 97, 100,
 123, 149
 Serumweißlabilitätsproben 88
 Serum-Gesamteiweiß 88, 100
 „short term treatment“ 121, 123, 131,
 150
 Sinus valsalvae 55, 56, 79
 Soor 87
 Spiramycin 119
 Splenektomie 63, 128, 130
 Splitter-Hämorrhagien 81, 82

 Spontanheilung 52, 57, 59, 98, 104
 Standard-Therapie 115, 121—122, 123,
 150
 Staphylokokken 5, 9, 12, 14, 19, 22,
 29, 32, 33, 35, 40, 53, 63, 94, 95,
 97, 117, 124, 141—142
 —, Resistenz 12, 22, 94, 107, 119, 124,
 131
 —, Endocarditis 94—95, 124—125, 141
 — —, Prognose 141—142, 151
 — —, Therapie 117, 119, 120, 121,
 124—125, 130, 141—142, 150
 Stauungspapille 86
 Sternalmark 17, 91
 Steroide s. Nebennierenrindensteroid
 Streptococcus horis 11
 — durans 10
 — equinus 11
 — faecalis 10
 — glycermaceus 10, 28
 — haemolyticus Gr. A 9, 28, 30
 — —, Gr. B, C, F, H, K, N, O 9, 10
 — liquefaciens 10
 — mitis s. Streptococcus viridans
 — salivarius 11, 28
 — s. b. e. 11, 28
 — thermophilus 11
 — viridans 2, 3, 4, 9—11, 14, 19, 22,
 23, 24, 28, 30, 32, 33, 34, 51,
 53, 80, 94, 96, 97, 104, 117,
 118, 123, 141, 146, 150
 — —, Biochemie 10, 11
 — —, Resistenz 22, 23, 107, 117, 123,
 131
 — —, Typendifferenzierung 11, 31, 93
 — —, Variabilität 11
 — — s. Viridans-Lenta
 — — s. Endocarditis lenta
 — zymogenes 10
 Streptokokken, anaerobe 10
 — anhaemolytische 4, 9, 22, 24, 27,
 32, 33, 34, 97, 117, 123, 141, 146,
 150
 — Gr. D s. Enterokokken
 — hämolytische 9, 10, 22, 94, 97, 117,
 118, 123, 141, 147
 — Endocarditis, Behandlung 115, 117,
 121, 123, 141, 149
 Streptomycin 22, 23, 107, 110—116,
 118, 121, 123—127, 150
 — Penicillin, Kombinierte Behandlung
 110, 111, 112, 114, 115, 118,
 121—127, 149, 150

- Streptomyces, Toxizität 118
 Stress 41
 Streuherde s Fokalinfektion
 „Subacute bacterial endocarditis“ 2, 4
 Subakute bakterielle Endocarditis, Vor-
 kommen 6, 7, 8, 147
 — — —, Abnahme 6, 7, 147
 — — —, Häufigkeit 6, 7, 147
 Subarachnoidalblutung 78, 84, 130
 Subduralhämatom 77
 Sulfamycetin 119
 Sulfonamide 16, 70, 104, 111, 115, 121,
 125
 —, Behandlungsergebnisse 104
 Superinfektion 12, 19, 35
 Symptome, allgemeine 68, 69, 135, 149
 —, diagnostische Wertigkeit 102, 149
 —, Früh- 69, 70, 76, 82, 83, 101—103, 130
 —, klinische 68, 69—87, 149
 —, Komplexe 101, 149
 Syncopen 69, 71, 74
 Syndrom der „geheilten Endocarditis“
 131, 144—146, 152
 Synonyma für s b E 5

 Tachykardie, paroxysmale supraventricu-
 läre 74
 Tetracycline s Breitspectrum-Anti-
 biotica
 Tetracyclin-Penicillin, kombinierte Be-
 handlung 111, 119, 124, 126
 Tetracyclin 119
 Therapie, allgemeine und symptomati-
 sche 129—131
 —, Standard- 115, 121—123, 150
 Thrombendarteritis obliterans 65
 Thrombocyten, Thrombocytopenie 77,
 81, 91, 93, 133
 Thrombophlebitis 63, 68, 78, 79, 84, 85,
 87
 Tierversuche 40, 44—47
 Todesursache 8, 25, 62, 96, 109, 133, 134,
 145, 151
 Tonsillen, Tonsillektomie 30, 32, 33, 43,
 67, 126, 147
 Toxicomane, Vorkommen der s b E 35
 Trikuspidalklappen 36, 39, 54, 63, 78, 95,
 96
 Trommelschlegelfinger 86
 Typhus 41

 Überlebensquote s Heilungsquote
 Uhrglasnägel 86
 Umstimmung immunbiologische 44, 48,
 50, 51, 63, 81, 130
 Urämie 23, 62, 66, 82, 83, 133, 146
 Urinkulturen 17, 84
 Urogenitalsystem 34, 43, 67, 82, 84, 93,
 95, 97, 126, 147
 Urologische Eingriffe 34, 43, 67, 82, 84,
 93, 96, 126, 147

 Valvulotomien 40, 94, 128
 Vancomycin 121, 125, 131, 151
 Vegetationen, endocardiale, 3, 49, 52, 57
 —, valvuläre 3, 49, 52, 57
 Vergrünung s α -Hämolyse
 Verkalkungen 57, 59, 60, 95
 Verlauf bei den geheilten Patienten
 134—135, 144—146, 151
 —, inapercepter 7
 Verlaufformen, besonders 93—100, 149
 Viridans-Lenta 3, 9, 19, 84, 97, 104, 123,
 141, 147
 — Streptokokken s Streptococcus vi-
 ridans
 Virulenz 3, 4, 6, 11, 26, 43, 46, 47, 48,
 50, 51, 94, 95, 98, 106, 148
 Virusstörung 68, 86
 Vitien s Klappenfehler
 Vorhofflattern 49, 74, 136
 Vorhofflimmern 49, 74, 136
 Vorhofseptumdefekt 39
 Vorkommen der s b E 6, 7, 8, 147
 Vorkrankheiten 27, 31, 43, 67, 84, 93,
 105, 147

 Wand-Endocarditis 3, 55, 95
 Wiederherstellung, klinische 131, 134,
 144
 WPW-Syndrom 75

 Zahnextraktionen 3, 28—32, 43, 67, 126,
 147
 Zahnherde 3, 28—32, 43, 67, 126, 147
 Zentralnervensystem 84—85

